

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7606960号
(P7606960)

(45)発行日 令和6年12月26日(2024.12.26)

(24)登録日 令和6年12月18日(2024.12.18)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14 C S P
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
請求項の数 25 (全156頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-515045(P2021-515045)	(73)特許権者	514198367
(86)(22)出願日	令和1年9月18日(2019.9.18)		バイオジェン・エムエイ・インコーポレ
(65)公表番号	特表2022-500472(P2022-500472		イテッド
	A)		B i o g e n M A I n c .
(43)公表日	令和4年1月4日(2022.1.4)		アメリカ合衆国02142マサチューセ
(86)国際出願番号	PCT/US2019/051661		ッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリー
(87)国際公開番号	WO2020/061150		ト225番
(87)国際公開日	令和2年3月26日(2020.3.26)	(74)代理人	100118902
審査請求日	令和4年9月14日(2022.9.14)		弁理士 山本 修
(31)優先権主張番号	62/733,484	(74)代理人	100106208
(32)優先日	平成30年9月19日(2018.9.19)		弁理士 宮前 徹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100196508
(31)優先権主張番号	62/750,000		弁理士 松尾 淳一
(32)優先日	平成30年10月24日(2018.10.24)	(74)代理人	100187540
	最終頁に続く		弁理士 國枝 由紀子
			最終頁に続く

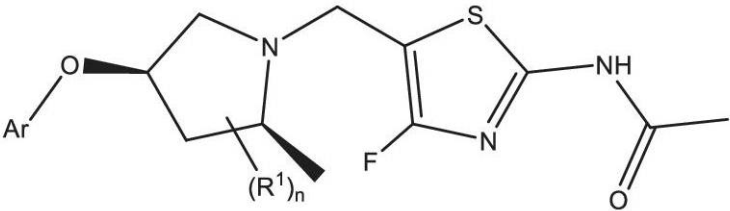
(54)【発明の名称】 Oー糖タンパク質ー2ーアセトアミドー2ーデオキシー3ーDーグルコピラノシダーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の構造式によって表される、化合物：

【化1】



(VIA-2)

またはその医薬的に許容される塩であって、式中、
A r は、任意に置換されるピリジニル、任意に置換されるピリミジニル、任意に置換されるピラジニル、または任意に置換されるピリダジニルであり；A r は、C₁ーC₄アルキル、C₁ーC₄ハロアルキル、C₃ーC₆シクロアルキル、C₃ーC₆ヘテロシクリル、ハロ、ーCN、ーOR^z、ーNR^xR^y、およびーC(=O)R^xから選択される1つ以上の基で任意に置換され；A r 上のC₃ーC₆シクロアルキルおよびC₃ーC₆ヘテロシクリル

ル置換基は各々、ハロ、 C_1-C_4 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換され； R^X 及び R^Y は、各々独立して、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであり、ここで、 R^X 及び R^Y で表される C_1-C_4 アルキル基は、任意に、ハロ及び C_1-4 アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され； R^Z は、 H 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキルまたは C_3-C_6 ヘテロシクリルであり、ここで、 R^Z で表される C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_3-C_6 ヘテロシクリルは、各々、任意にかつ独立して、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^1 は、ハロまたは C_1-C_4 アルキルであり；

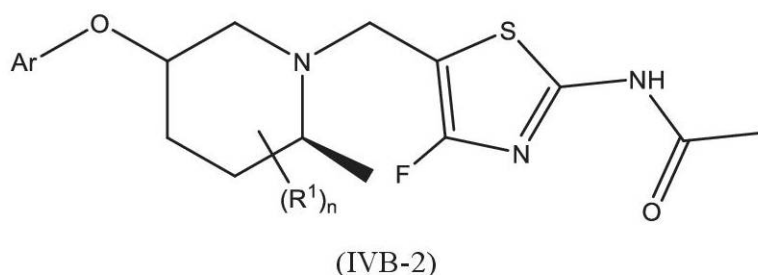
n は、0、1、または2である、

前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

下記の構造式によって表される、化合物：

【化2】



またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

Ar は、任意に置換されるピリジニル、任意に置換されるピリミジニル、任意に置換されるピラジニル、または任意に置換されるピリダジニルであり； Ar は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_3-C_6 ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、および $-C(=O)R^X$ から選択される1つ以上の基で任意に置換され； Ar 上の C_3-C_6 シクロアルキルおよび C_3-C_6 ヘテロシクリル置換基は各々、ハロ、 C_1-C_4 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換され； R^X 及び R^Y は、各々独立して、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであり、ここで、 R^X 及び R^Y で表される C_1-C_4 アルキル基は、任意に、ハロ及び C_1-4 アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され； R^Z は、 H 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキルまたは C_3-C_6 ヘテロシクリルであり、ここで、 R^Z で表される C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_3-C_6 ヘテロシクリルは、各々、任意にかつ独立して、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^1 は、ハロまたは C_1-C_4 アルキルであり；

n は、0、1、または2である、

前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

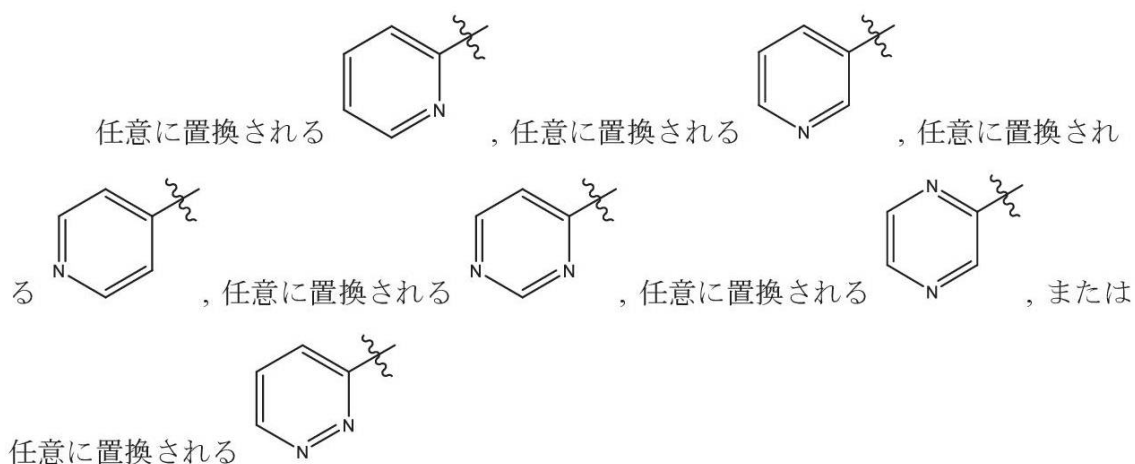
【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで、 Ar が、任意に置換されるピリジニル、任意に置換されるピリミジニル、または任意に置換されるピラジニルである、前記化合物。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで

Arが、
【化3】



10

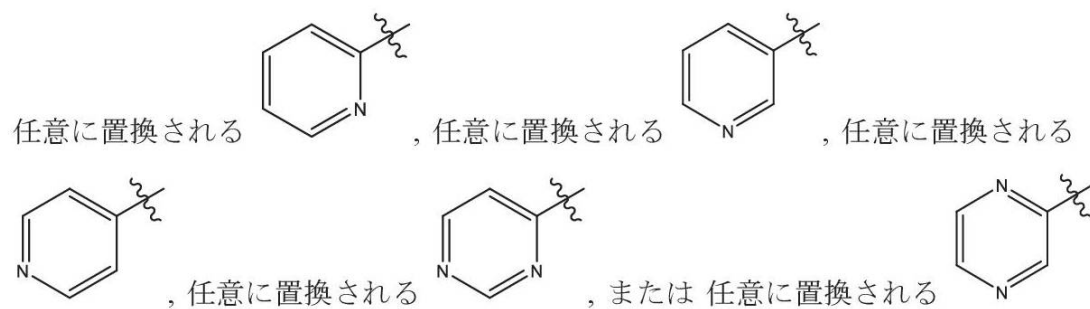
である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、
ここで

20

Arが、
【化4】



30

である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

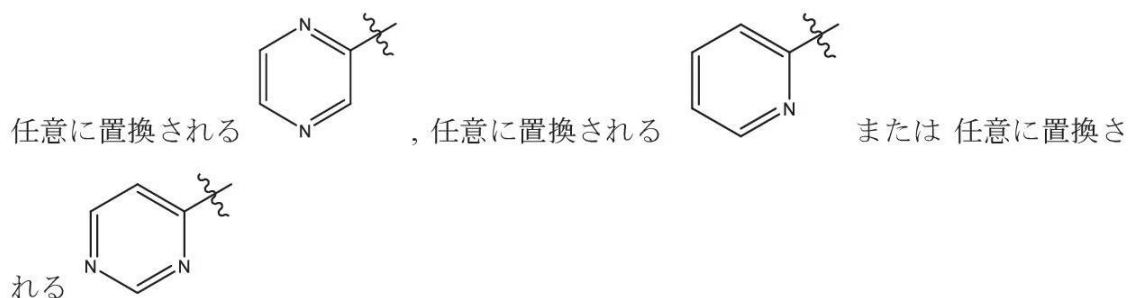
請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、
ここで

Arが、

40

50

【化 5】



10

である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、
ここで

Ar が、

【化 6】



20

である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

Ar が、任意に、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、及び $-OR^Z$ から選択される 1 つ以上の基で置換され、ここで、 R^Z は、1 つ以上のハロ基で任意に置換される C_1-C_4 アルキルである、

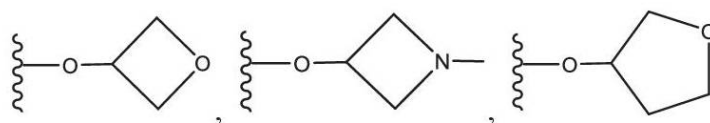
30

請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

Ar が、任意に、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O(CH_2)_2(O)CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-O-$ (3-メトキシシクロブチル)、 $-O-$ シクロブチル、 $-O-$ シクロペンチル、

【化 7】

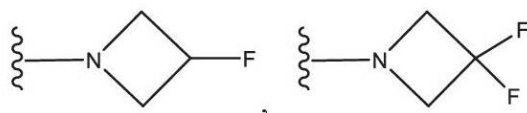


40

$-COCH_3$ 、 $-N(H)CH_3$ 、 $-N(CH_3)C_2H_5$ 、 $-N(H)$ シクロブチル、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_2(O)CH_3)$ 、 $-OH$ 、アゼチジニル、

50

【化 8】



、オキセタニル、ピロリジニル、モルホリニル、4-メチルピペラジニル、及びピペラジニルから選択される1つ以上の基で置換される、

10

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項10】

Arが、任意に、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2(O)CH_3$ 、及び $-OCHF_2$ から選択される1つ以上の基で置換される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項11】

Arが、任意に、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-OCHF_2$ から選択される1つ以上の基で置換される、

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項12】

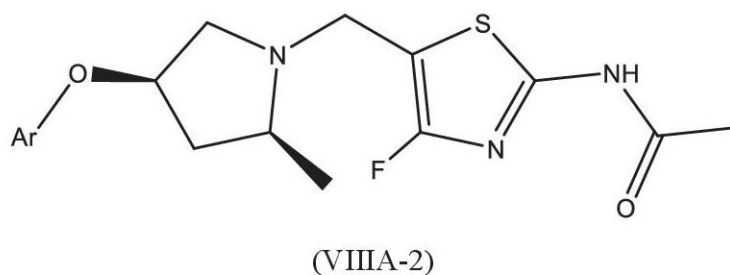
20

nが0である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項13】

下記の構造式によって表される、請求項1に記載の化合物：

【化 9】

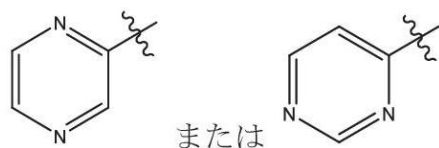


30

またはその医薬的に許容される塩であって、Arは、

【化 10】

40



であり、これらの各々は、任意に、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、及び $-OR^Z$ から選択される1つの置換基 R^{Ar} で置換され、 R^Z は、 H 、 C_1-

50

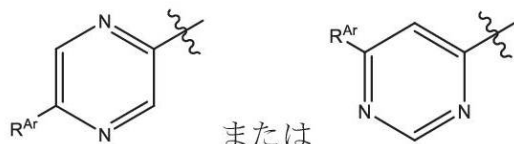
C₄アルキル、C₃–C₈シクロアルキルまたはC₃–C₆ヘテロシクリルであり、ここで、前記R^zで表されるC₁–C₄アルキル、C₃–C₈シクロアルキル及びC₃–C₆ヘテロシクリルは、各々任意にかつ独立して、ハロ、–CN、C₁–C₄アルキル及びC₁–C₄アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で置換される、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項14】

請求項13に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって：

A^rが、下記の式によって表される

【化11】



；かつ／あるいは

R^{Ar}が、C₁–C₄アルキルまたは–OR^zであり、R^zは、Hであるか、またはハロ、–CN、C₁–C₄アルキル及びC₁–C₄アルコキシから独立して選択される1～3個の置換基で任意に置換されるC₁–C₄アルキルである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項15】

請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、化合物が、

N–(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N–(5-((2S, 4R)-4-(6-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド、

N–(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N–(5-((2S, 4R)-4-(6-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド、

N–(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N–(5-((2S, 4R)-4-(2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド、

N–(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N–(5-((2S, 4R)-4-(6-アセチルピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド、

N–(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(6-(2, 2,

2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリダジン-3-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピラジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-メトキシピリミジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(4-メトキシピリミジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(5-クロロピリミジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(4-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(4-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(4,5-ジフルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(6-モルホリノ

10

20

30

40

50

ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル)
アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-メトキシピラジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(3, 5-ジメチルピラジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(2, 5-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

10

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

20

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-フルオロピリダジン-3-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(5-(ジフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

30

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(ピリミジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

40

N-(5-((2S, 4R)-4-(6-クロロピリミジン-4-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(6-(オキセタン-3-イル) オキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(6-(1-メチルアゼチジン-3-イル) オキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(5-モルホリノ

50

ピラジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(4-モルホリノピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-(2-メトキシエトキシ) ピラジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(4-(2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(5-モルホリノピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(4-(2-メトキシエトキシ) ピリジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-(2-メトキシエトキシ) ピリジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-(2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド

から選択される、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 16】

請求項 2 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、化合物が、N-(4-フルオロ-5-((2S, 5S)-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ)-2-メチルピペリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 17】

請求項 15 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、化合物が N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-(2-メトキシエトキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 18】

請求項 15 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、化合物が、N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

請求項 15 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、化合物が、N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 20】

請求項 15 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、化合物が、N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

10

【請求項 21】

請求項 15 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、化合物が、N-(5-((2S, 4R)-4-((6-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 22】

請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩及び医薬的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 23】

疾患または状態を有する対象の治療における使用のための医薬組成物であって、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効量、または請求項 22 に記載の医薬組成物を有効量含み、ここで前記疾患または状態が

20

(i) 神経変性疾患、タウオパチー、糖尿病、がん及びストレスから選択される；

(ii) 急性虚血性脳卒中 (A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、B l u i t 病、大脳皮質基底核変性症 (C B P)、闘拳家認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、てんかん、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、17 番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症パーキンソニズム (F T D P - 17)、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、ハラーフォルデン-シュパッツ病 (脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患 1 型)、虚血性脳卒中、軽度認知障害 (M C I)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィ、ニーマンピック病 (C 型)、淡蒼球黒質変性症、グアムのパーキンソニズム認知症複合、ピック病 (P i D)、脳炎後のパーキンソン病 (P E P)、プリオン病 (クロイツフェルト-ヤコブ病 (G J D)、変異型クロイツフェルト-ヤコブ病 (v C J D) を含む)、致死性家族性不眠症、クールー病、進行性皮質上グリオーシス (P r o g r e s s i v e s u p e r c o r t i c a l g l i o s i s)、進行性核上麻痺 (P S P)、スティール-リチャードソン-オルスゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される；あるいは

30

(iii) 急性虚血性脳卒中 (A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、虚血性脳卒中、軽度認知障害 (M C I)、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される、

40

前記医薬組成物。

【請求項 24】

前記疾患または状態が、アルツハイマー病である、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記疾患または状態が、脳内のタウの過剰リン酸化を特徴とする、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

50

【0001】

本出願は、2018年9月19日に出願された米国仮特許出願第62／733,484号、及び2018年10月24日に出願された米国仮特許出願第62／750,000号の優先権を主張する。上記両出願の開示または内容は、参照することにより、各々全体として本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

広範な細胞タンパク質は、核タンパク質及び細胞質タンパク質の両方とも、O-グリコシド結合を介して結合される単糖2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(β-N-アセチルグルコサミン)の付加によって、翻訳後修飾が行われる。この単糖は概して、O結合N-アセチルグルコサミンまたはO-GlcNAcと称される。β-N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)を多くの核細胞質間タンパク質の特定のセリン残基及びトレオニン残基に翻訳後結合させることに関与する酵素は、O-GlcNAcトランスフェラーゼ(OGTase)である。O-糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼまたはO-GlcNAcaseまたはOGAとして知られる第2の酵素は、この翻訳後修飾を除去してタンパク質を遊離させ、それにより、O-GlcNAc修飾は、タンパク質の寿命期間中に数回行われる動的サイクルとなる。

10

【0003】

O-GlcNAc修飾タンパク質は、例えば、転写、プロテアソーム分解及び細胞内シグナル伝達を含め、生命をつかさどる広範な細胞機能を調節する。O-GlcNAcは、ニューロン内にタンパク質及び栄養を分配するのに不可欠である、微小管の重要な細胞ネットワークの安定化を担う細胞骨格タンパク質「タウ」を含む多くの構造タンパク質でも見られる。重要なことに、タウは、タウオパチー、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症及びがんを含むいくつかの疾患の病因に明確に関連付けられている。

20

【0004】

アルツハイマー病、ならびに進行性核上麻痺(PSP)及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)を含む多くの関連タウオパチーが部分的には、神経原線維変化(NFT)の発現を特徴とすることは十分に確立されている。これらのNFTは、対らせん状細線維(PHF)の凝集体であり、異常型のタウで構成される。AD患者では、タウが過剰にリン酸化されることによって、タウの正常な機能が阻害され、PHFが形成され、最終的にはPHFが凝集してNFTが形成される。

30

【0005】

ヒトの脳内には、タウのアイソフォームが6個見られる。AD患者では、タウの6個のすべてのアイソフォームがNFTで見られ、いずれも顕著に過剰リン酸化されている。健常な脳組織内のタウには、リン酸基が2個または3個のみ見られるが、AD患者の脳にあるタウには、平均で8個のリン酸基が見られる。

【0006】

リン酸化レベルの上昇により、O-GlcNAcレベルが低下し、逆に、O-GlcNAcレベルの上昇は、リン酸化レベルの低下と相関することが最近明らかになってきている。脳におけるグルコース利用率の低下によって、タウが過剰にリン酸化されることが示されている。グルコースの輸送及び代謝が徐々に低下すると、O-GlcNAcが低下し、タウ(及びその他のタンパク質)が過剰にリン酸化される。従って、O-GlcNAcaseの阻害(O-GlcNAcがタウから除去されるのを防ぐことによって、タウの過剰リン酸化を防ぐ)により、健常な個体、及びアルツハイマー病または関連する神経変性疾患に罹患している患者の脳における加齢性のグルコース代謝低下が相殺されるはずである。

40

【0007】

しかしながら、O-GlcNAcaseを含む哺乳類グリコシダーゼの機能をブロックするための阻害剤を開発する際の大きな課題は、高等真核生物の組織には、機能的に関連

50

する酵素が多数存在することである。従って、かかる機能的に関連する酵素が同時に阻害されることから、複合的な表現型が現れるため、1つの特定の酵素の細胞及び生物における生理学的な役割を研究する際に非選択的な阻害剤を使用すると、厄介になる。 β -N-アセチルグルコサミニダーゼの場合には、O-GlcNAcaseの機能をブロックするように作用する既存の化合物は、非特異的であり、強力に作用して、リソソーム β -ヘキソサミニダーゼを阻害する。

【0008】

上記の技術的課題に鑑み、かつAD、タウオパチー及びその他の神経疾患を治療するためにO-GlcNAcaseを調節することの可能性を考慮すると、強力かつ選択的なO-GlcNAcase阻害剤の開発に対するニーズが依然として存在する。

10

【発明の概要】

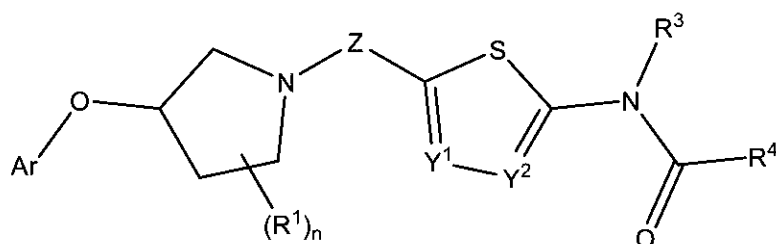
【0009】

本明細書に記載するのは、様々な疾患、障害及び病状の治療に有用な化合物であり、その疾患、障害及び病状としては、O-GlcNAcaseによって修飾されるタンパク質と関連するものが挙げられるが、それらに限定されない。

【0010】

本発明の化合物の第1の実施形態は、下記の構造式によって表されるか、

【化1】



20

(IA)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

Arは、任意に置換される単環式アリールまたは任意に置換される単環式ヘテロアリールであり、

30

Y^1 及び Y^2 は、各々、 CR^c またはNであり、 Y^1 または Y^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり、

Zは、 CR^2R^2 、 $C(=O)$ 、 $(CR^2R^2)_2$ 、または $CH_2C(=O)$ であり、

R^c は、-H、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、または C_1-C_4 ハロアルキルであり、

nは、0または1~8の整数であり、

nが0以外のときには、 R^1 は、出現ごとに独立して、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、または C_1-C_4 アルコキシであり、

R^2 は、出現ごとに独立して、-H、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、もしくは C_3-C_{10} ハロシクロアルキルであるか、

40

または代替的に、2つの R^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_{10} シクロアルキルを形成し、

R^3 は、-Hまたは C_1-C_4 アルキルであり、

R^4 は、-H、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、もしくは C_3-C_6 シクロアルキルであるか、

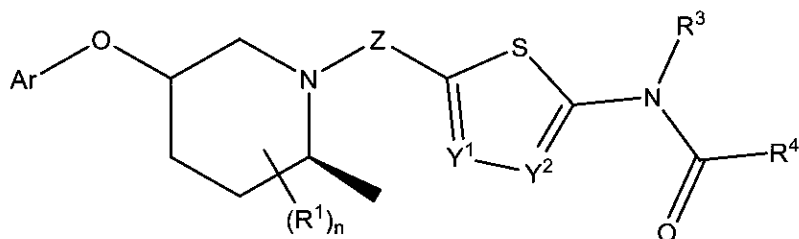
または代替的に、 R^3 及び R^4 が、それらの介在原子と一緒にあって、任意に置換される5~7員のヘテロシクリルを形成する。

【0011】

本発明の化合物の別の実施形態は、下記の構造式によって表されるか、

50

【化 2】



(I B)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

Ar は、任意に置換される単環式アリールまたは任意に置換される単環式ヘテロアリールであり、

Y¹ 及び Y² は、各々、CR^c または N であり、Y¹ または Y² のうちの少なくとも 1 つは、N であり、

Z は、CR²R²、C(=O)、(CR²R²)₂、または CH₂C(=O) であり、

R^c は、-H、ハロ、C₁-C₄ アルキル、または C₁-C₄ ハロアルキルであり、
n は、0 または 1~7 の整数であり、

n が 0 以外有的时候には、R¹ は、出現ごとに独立して、ハロ、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ ハロアルキル、または C₁-C₄ アルコキシであり、

R² は、出現ごとに独立して、-H、ハロ、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ ハロアルキル、C₃-C₁₀ シクロアルキル、もしくは C₃-C₁₀ ハロシクロアルキルであるか、

または代替的に、2 つの R² が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃-C₁₀ シクロアルキルを形成し、

R³ は、-H または C₁-C₄ アルキルであり、

R⁴ は、-H、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ ハロアルキル、もしくは C₃-C₆ シクロアルキルであるか、

または代替的に、R³ 及び R⁴ が、それらの介在原子と一緒にあって、任意に置換される 5~7 員のヘテロシクリルを形成する。

【0012】

少なくとも 1 つの本明細書に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、及び少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0013】

神経変性疾患、タウオパチー、糖尿病、がん及びストレスから選択される疾患または状態である対象の治療方法であって、該対象に、本明細書に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩を有効量、または少なくとも 1 つの本明細書に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩、及び少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を有効量投与することを含む方法も提供する。

【0014】

O-GlcNAcase を阻害する必要がある対象の O-GlcNAcase の阻害方法であって、本明細書に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩を有効量、または少なくとも 1 つの本明細書に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩、及び少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を有効量、該対象に投与することを含む方法も提供する。

【0015】

脳内のタウの過剰リン酸化を特徴とする疾患または状態の治療方法であって、本明細書に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩を有効量、または少なくとも 1 つの本明細書に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩、及び少なくとも 1 つの医薬的

10

20

30

40

50

に許容される賦形剤を含む医薬組成物を有効量、該対象に投与することを含む方法も提供する。1つの実施形態では、脳内のタウの過剰リン酸化を特徴とする疾患または状態は、アルツハイマー病である。

【発明を実施するための形態】

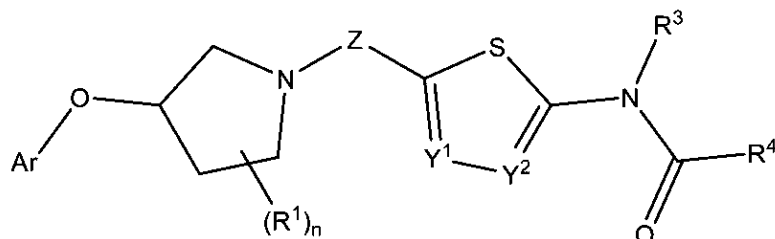
【0016】

本明細書に記載するのは、様々な疾患、障害及び病状の治療に有用な化合物であり、該疾患、障害及び病状としては、O-GlcNAcaseによって修飾されるタンパク質と関連するものが挙げられるが、それらに限定されない。

【0017】

第1の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、
【化3】

10



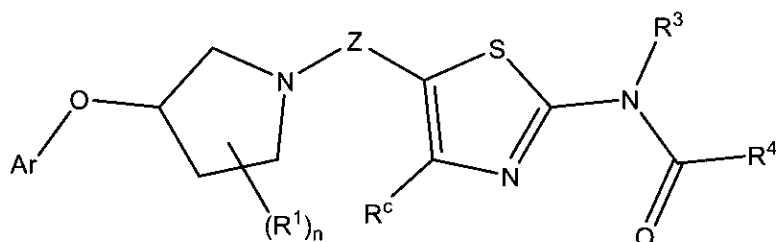
(I A)

20

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、可変要素は、式 (I A) によって表される化合物に関して上記発明の概要に定義される通りである。

【0018】

第2の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、
【化4】



(I I A)

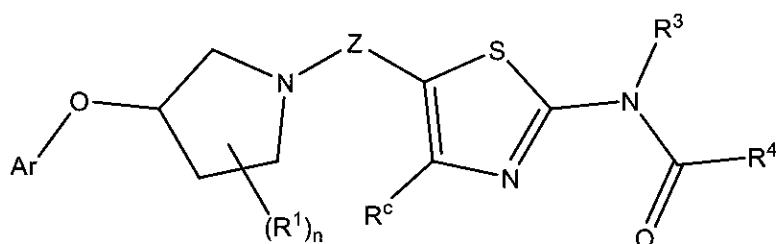
30

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、または C_1-C_4 アルコキシであり、 R^c は、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、または C_1-C_4 ハロアルキルであり、 n は、1~7の整数であり、その他の可変要素は、第1の実施形態に定義される通りである。

【0019】

第3の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、
【化5】

40



(I I A)

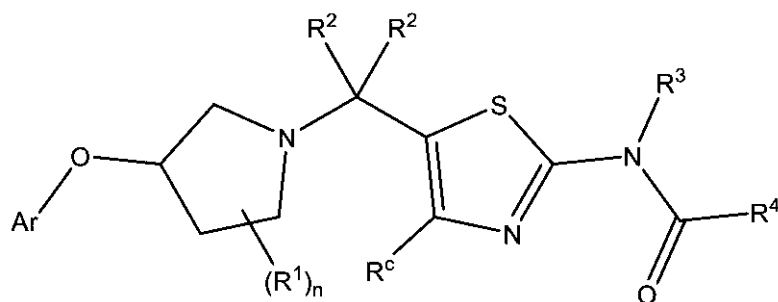
50

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、ハロまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、その他の可変要素は、第1の実施形態に定義される通りである。

【0020】

第4の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

【化6】



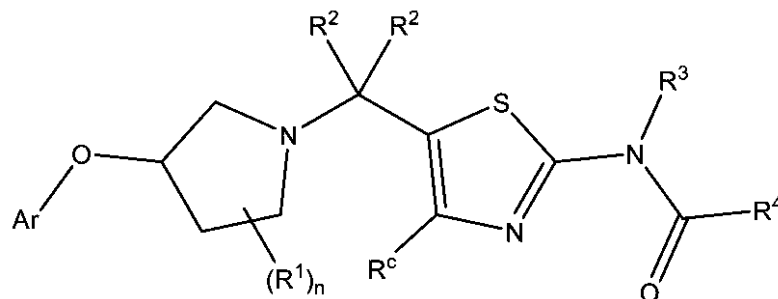
(IIIA)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 R^2 は、出現ごとに独立して、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり、その他の可変要素は、第1、第2、または第3の実施形態に定義される通りである。

【0021】

第5の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

【化7】



(IIIA)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 R^2 は、出現ごとに独立して、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R^c は、ハロまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、 n は、1～7の整数であり、その他の可変要素は、第1、第2、第3、または第4の実施形態に定義される通りである。

【0022】

第6の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの1つによって表され、

10

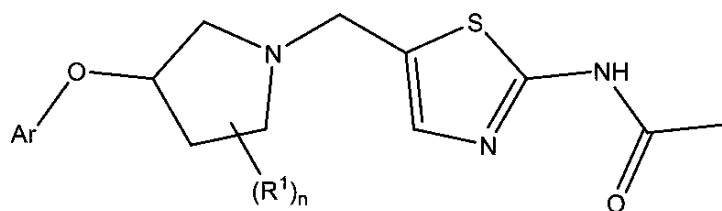
20

30

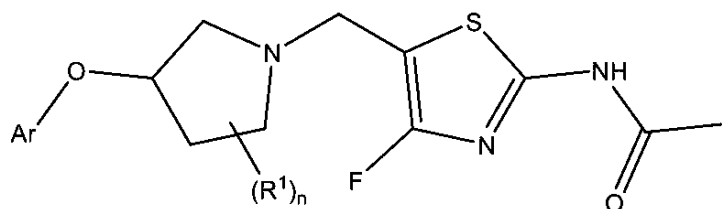
40

50

【化 8】



(I V A - 1)



(I V A - 2)、

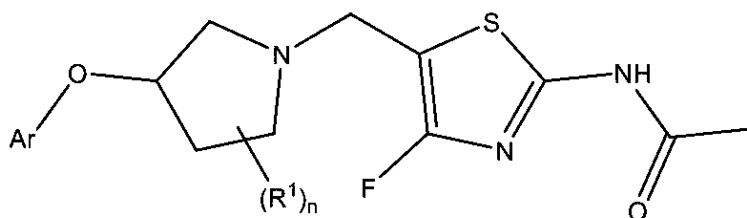
その他の可変要素は、第 1、第 2、第 3、第 4、または第 5 の実施形態に定義される通りである。

その他の可変要素は、第 1、第 2、第 3、第 4、または第 5 の実施形態に定義される通りである。

【 0 0 2 3 】

第 7 の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの 1 つによって表されるか、

【化 9】



(I V A - 2)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 n は、1～7 の整数であり、その他の可変要素は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、または第 6 の実施形態に定義される通りである。

【 0 0 2 4 】

第 8 の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの 1 つによって表されるか、

10

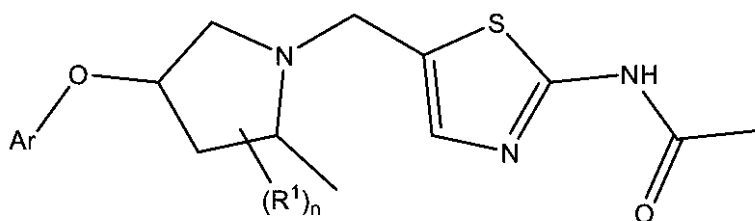
20

30

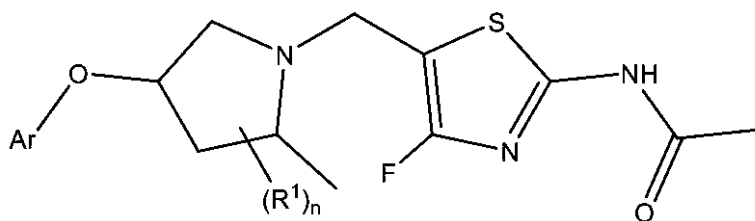
40

50

【化 1 0】



(VA-1)



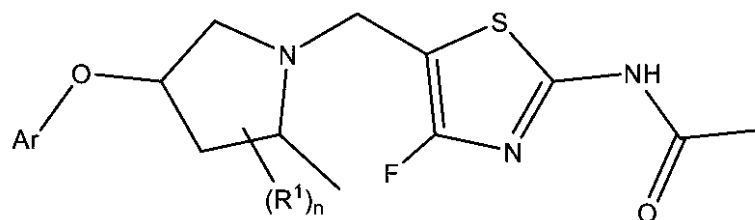
(VA-2)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 n は、0または1～7の整数であり、その他の可変要素は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、または第7の実施形態に定義される通りである。

【0025】

第9の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの1つによって表されるか、

【化 1 1】



(VA-2)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 n は、0または1～6の整数であり、その他の可変要素は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、または第8の実施形態に定義される通りである。

【0026】

第10の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの1つによって表されるか、

10

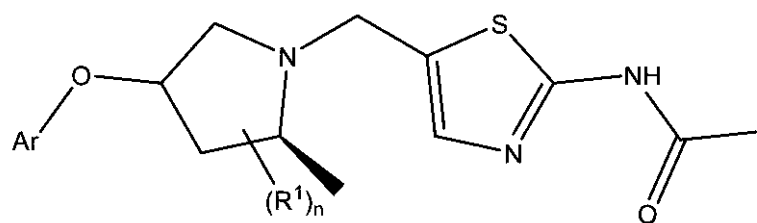
20

30

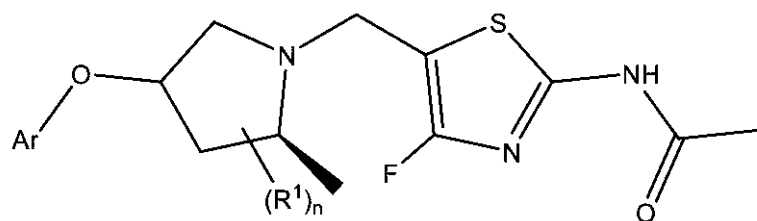
40

50

【化 1 2】



(V I A - 1)



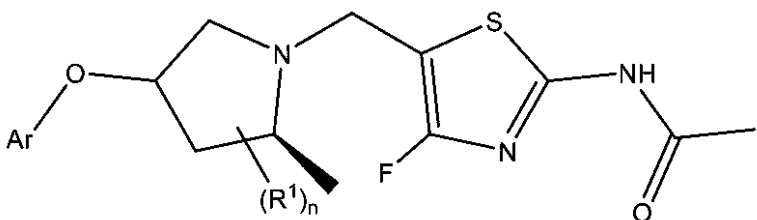
(V I A - 2)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 n は、0または1～3の整数であり、その他の可変要素は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、または第9の実施形態に定義される通りである。

【0027】

第11の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

【化 1 3】



(V I A - 2)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 n は、0または1～3の整数であり、その他の可変要素は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、または第10の実施形態に定義される通りである。

【0028】

第12の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

10

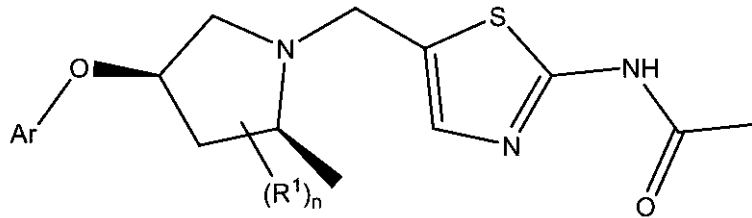
20

30

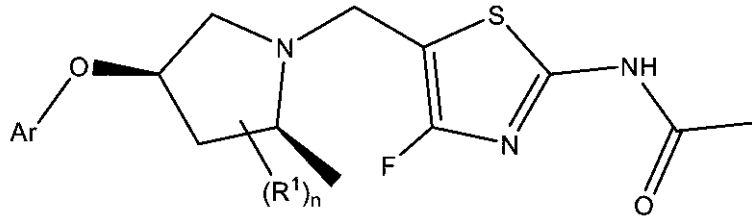
40

50

【化 1 4】



(V I I A - 1)



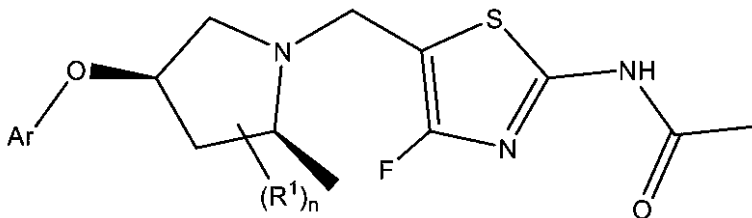
(V I I A - 2)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 n は、0、1、または2であり、その他の可変要素は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、または第11の実施形態に定義される通りである。

【0029】

第13の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

【化 1 5】



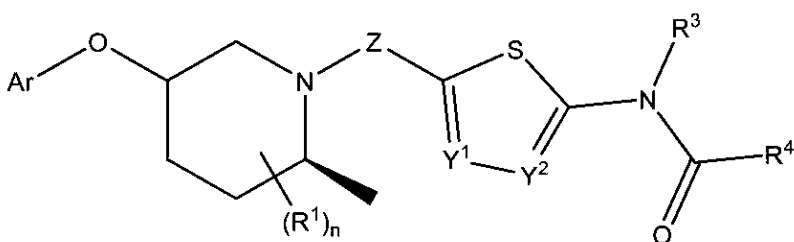
(V I I A - 2)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 n は、0、1、または2であり、その他の可変要素は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、または第12の実施形態に定義される通りである。

【0030】

第14の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

【化 1 6】



(I B)

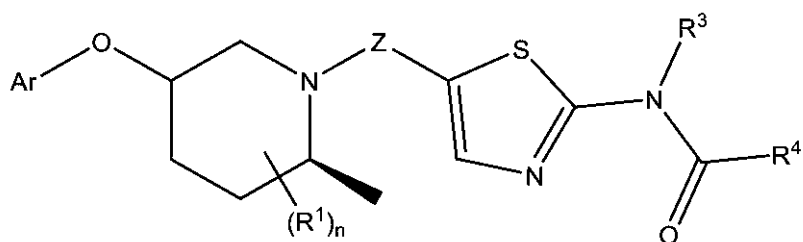
またはその医薬的に許容される塩であり、式中、可変要素は、式(I B)によって表される化合物またはその医薬的に許容される塩に関して上記発明の概要に定義される通りである。

【0031】

第15の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの1つによって表され

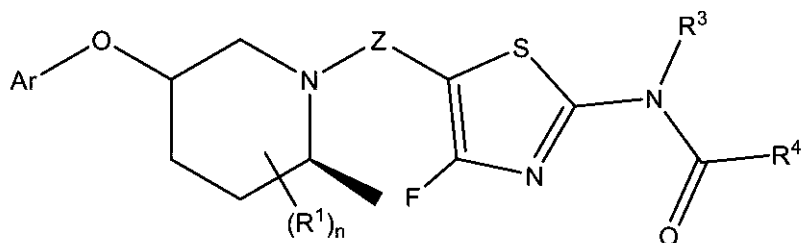
るか、

【化 1 7】



(I I B - 1)

10



(I I B - 2)

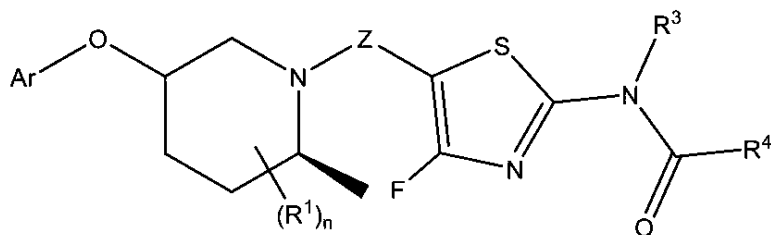
またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、ハロまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、その他の可変要素は、第 1 4 の実施形態に定義される通りである。

20

【 0 0 3 2】

第 1 6 の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの 1 つによって表されるか、

【化 1 8】



(I I B - 2)

30

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、ハロまたは $C_1 - C_4$ アルキル

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、ハロまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、その他の可変要素は、第 1 4 または第 1 5 の実施形態に定義される通りである。

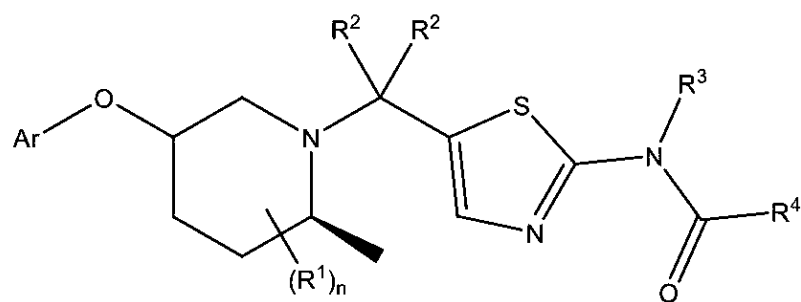
【 0 0 3 3】

第 1 7 の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの 1 つによって表されるか、

40

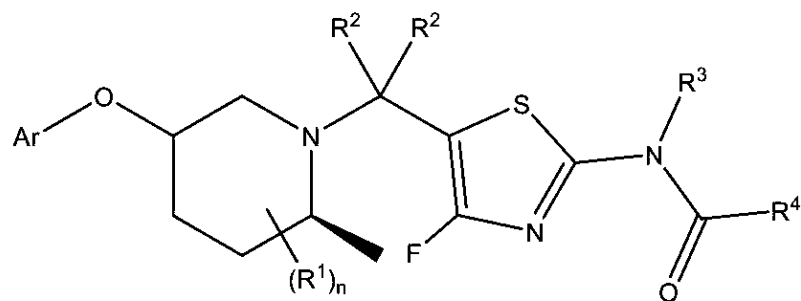
50

【化 19】



(I I I B - 1)

10



(I I I B - 2)

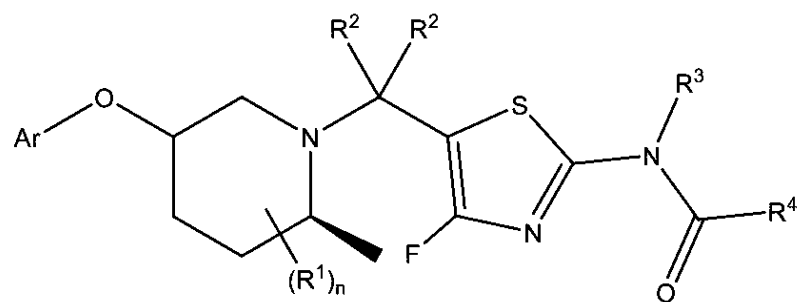
20

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 R^2 は、出現ごとに独立して、 $-H$ または C_1-C_4 アルキルであり、 n は、0または1~3の整数であり、その他の可変要素は、第14、第15、または第16の実施形態に定義される通りである。

【0034】

第18の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの1つによって表されるか、

【化 20】



(I I I B - 2)

30

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 R^2 は、出現ごとに独立して、 $-H$ または C_1-C_4 アルキルであり、 n は、0または1~3の整数であり、その他の可変要素は、第14、第15、第16、または第17の実施形態に定義される通りである。

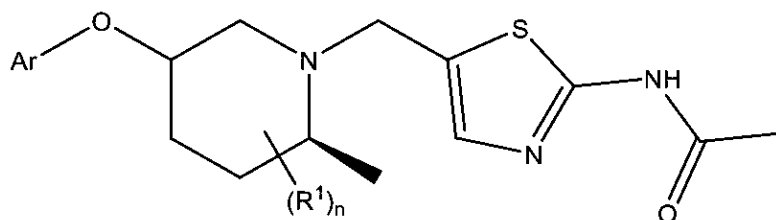
【0035】

第19の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの1つによって表されるか、

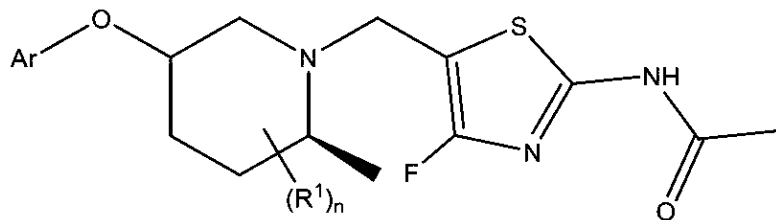
40

50

【化 2 1】



(I V B - 1)



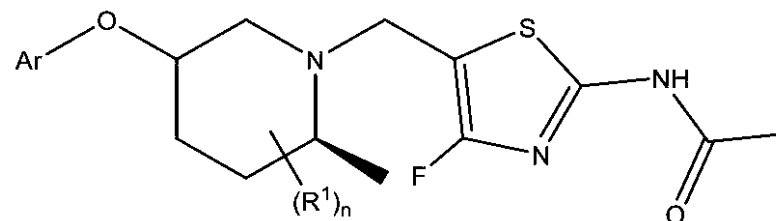
(I V B - 2)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 n は、0、1、または2であり、その他の可変要素は、第14、第15、第16、第17、または第18の実施形態に定義される通りである。

【0036】

第20の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの1つによって表されるか、

【化 2 2】



(I V B - 2)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 n は、0、1、または2であり、その他の可変要素は、第14、第15、第16、第17、第18、または第19の実施形態に定義される通りである。

【0037】

第21の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、もしくは第20の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、 Ar は、任意に置換される5員または6員の単環式ヘテロアリールである。

【0038】

第22の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、もしくは第20の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、 Ar は、1つ以上の窒素原子を含む任意に置換される単環式ヘテロアリールである。

【0039】

第23の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、もしくは第22の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、 Ar は、任意に置換されるピリジニル、任意に置換されるピリミジ

ニル、任意に置換されるピラジニル、または任意に置換されるピリダジニルである。

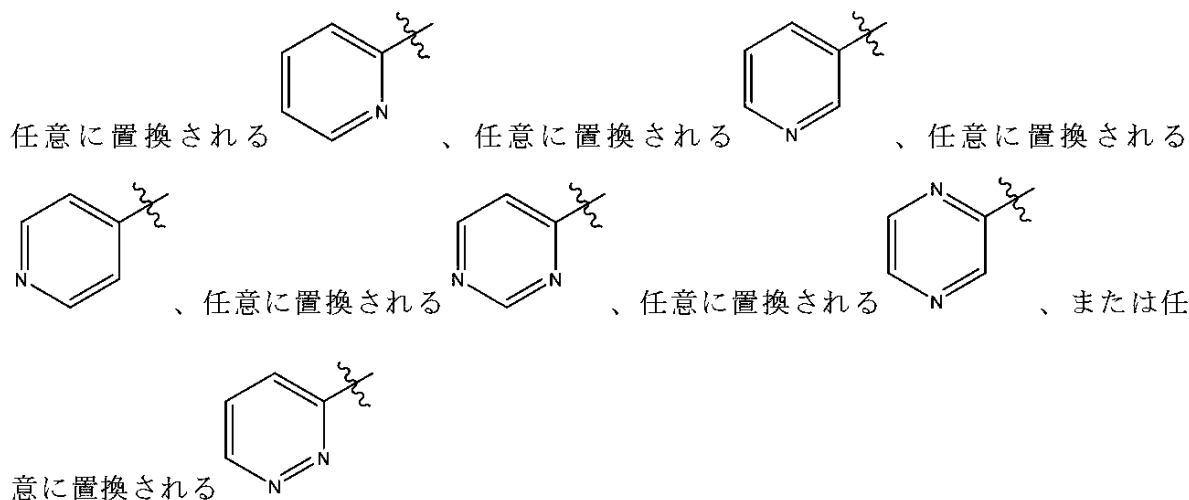
【0040】

第24の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第17、第18、第19、第20、第21、第22、もしくは第23の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、Arは、任意に置換されるピリジニル、任意に置換されるピリミジニル、または任意に置換されるピラジニルである。

【0041】

第25の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、もしくは第24の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、Arは、

【化23】

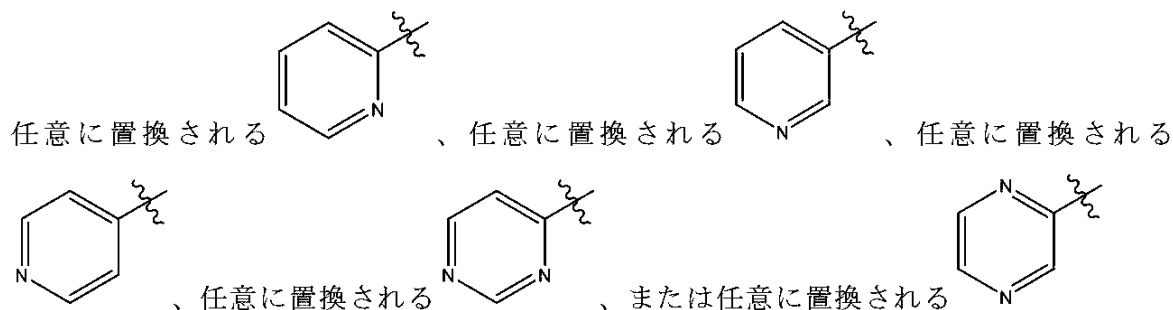


である。

【0042】

第26の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、もしくは第25の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、Arは、

【化24】

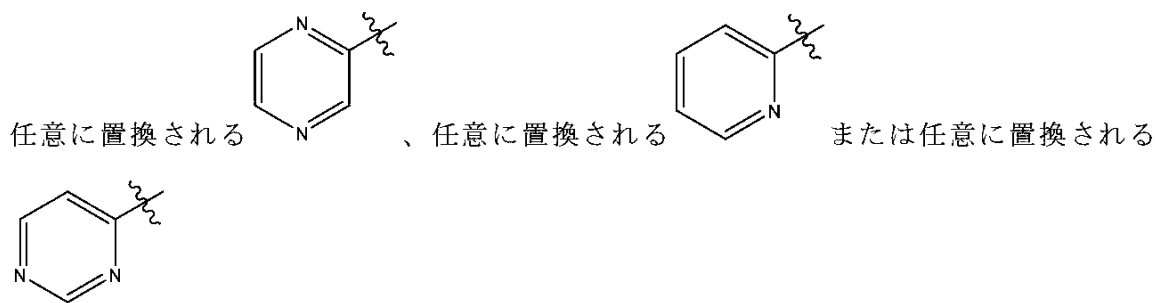


である。

【0043】

第27の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、もしくは第26の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、Arは、

【化 2 5】



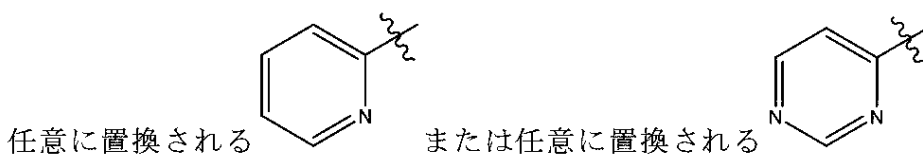
10

である。

【0044】

第28の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、もしくは第27の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、Arは、

【化 2 6】



20

である。

【0045】

第29の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、Arは、任意に、C₁–C₄アルキル、C₁–C₄ハロアルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₃–C₆ヘテロシクリル、ハロ、–CN、–NO₂、–OR^z、–NR^xR^y、–S(O)_iR^x、–NR^xS(O)_iR^y、–S(O)_iNR^xR^y、–C(=O)OR^x、–OC(=O)OR^x、–C(=S)OR^y、–O(C=S)R^x、–C(=O)NR^xR^y、–NR^xC(=O)R^y、–C(=S)NR^xR^y、–NR^xC(=S)R^y、–NR^x(C=O)OR^y、–O(C=O)NR^xR^y、–NR^x(C=S)OR^y、–O(C=S)NR^xR^y、–NR^x(C=O)NR^xR^y、–NR^x(C=S)NR^xR^y、–C(=S)R^x、–C(=O)R^x、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択される1つ以上の基で置換され、ここで、

30

ArのC₁–C₄アルキル基の置換基は、任意に、–CN、–NO₂、–OR^z、–NR^xR^y、–S(O)_iR^x、–NR^xS(O)_iR^y、–S(O)_iNR^xR^y、–C(=O)OR^x、–OC(=O)OR^x、–C(=S)OR^x、–O(C=S)R^x、–C(=O)NR^xR^y、–NR^xC(=O)R^y、–C(=S)NR^xR^y–NR^xC(=S)R^y、–NR^x(C=O)OR^y、–O(C=O)NR^xR^y、–NR^x(C=S)OR^y、–O(C=S)NR^xR^y、–NR^x(C=O)NR^xR^y、–NR^x(C=S)NR^xR^y、–C(=S)R^x、–C(=O)R^y、C₃–C₆シクロアルキル（任意に、–CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）、単環式ヘテロアリール（任意に、–CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）またはフェニル（任意に、–CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）で置換され、

40

ArのC₃–C₆シクロアルキル、C₃–C₆ヘテロシクリル、フェニル及び

50

単環式ヘテロアリール基の置換基は、任意にかつ独立して、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、または $-C(=O)R^X$ で置換され、

各 R^X 及び各 R^Y は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 R^X または R^Y で表される C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキルは、任意に、ハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル及びフェニル（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）から選択される1つ以上の置換基で置換され、

R^Z は、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_3-C_8 ヘテロシクリルであり、ここで、 R^Z で表される C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_3-C_8 ヘテロシクリル基は、任意に、 $-CN$ 、ハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル及びフェニル（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）から選択される1つ以上の基で置換され、

i は、0、1または2である。

【0046】

第30の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、 Ar は、任意に、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_3-C_6 ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、 $-C(=O)R^X$ 、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択される1つ以上の基で置換され、ここで、

Ar の C_1-C_4 アルキル基の置換基は、任意に、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）、単環式ヘテロアリール（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）またはフェニル（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）で置換され、

Ar の C_3-C_6 シクロアルキル、 C_3-C_6 ヘテロシクリル、フェニル及び単環式ヘテロアリール基の置換基は、任意にかつ独立して、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、

$-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び $-C(=O)R^X$ で置換され、

各 R^X 及び各 R^Y は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 R^X または R^Y で表される C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキルは、任意に、ハロ、ヒドロキシル、 C_3-C_6 シクロアルキル及びフェニル（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）から選択される1つ以上の置換基で置換され、

10

R^Z は、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_3-C_8 ヘテロシクリルであり、ここで、 R^Z で表される C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキル基は、任意に、 $-CN$ 、ハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル及びフェニル（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）から選択される1つ以上の置換基で置換され、

i は、0、1または2である。

【0047】

第31の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、もしくは第30の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、 Ar は、任意に、任意に置換される C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、任意に置換される C_3-C_6 シクロアルキル、任意に置換される C_3-C_6 ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)R^X$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、フェニル及び任意に置換される単環式ヘテロアリアルから選択される1つ以上の基で置換される。

20

【0048】

第32の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、もしくは第31の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、 Ar は、任意に、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、任意に置換される C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、フェニル及び任意に置換される単環式ヘテロアリアルから選択される1つ以上の基で置換される。

30

【0049】

第33の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、もしくは第31の実施形態による本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩において、 Ar は、任意に、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_3-C_6 ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、及び $-C(=O)R^X$ から選択される1つ以上の基で置換され、ここで、 Ar の C_3-C_6 シクロアルキル及び C_3-C_6 ヘテロシクリル置換基は、各々任意に、ハロ、 C_1-4 アルキル及び C_1-4 アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で置換され、 R^X 及び R^Y は、各々独立して、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであり、ここ

40

50

で、 R^x 及び R^y で表される C_1-C_4 アルキル基は、任意に、ハロ及び C_1-4 アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、 R^z は、H、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキルまたは C_3-C_6 ヘテロシクリルであり、ここで、 R^z で表される C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_3-C_6 ヘテロシクリルは、各々、任意にかつ独立して、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

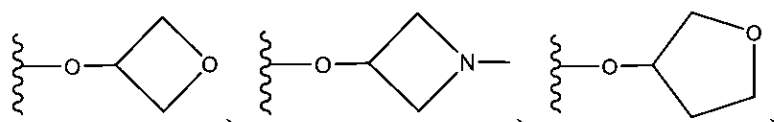
【0050】

第34の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、または第33の実施形態による本発明の化合物において、 Ar は、任意に、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、及び $-OR^z$ から選択される1つ以上の基で置換され、ここで、 R^z は、任意に1つ以上のハロ基で置換される C_1-C_4 アルキルである。

【0051】

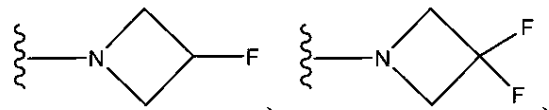
第35の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、もしくは第33の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、 Ar は、任意に、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O(CH_2)_2(O)CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-O-(3-メトキシシクロブチル)$ 、 $-O-シクロブチル$ 、 $-O-シクロペンチル$ 、

【化27】



$-COCH_3$ 、 $-N(H)CH_3$ 、 $-N(CH_3)C_2H_5$ 、 $-N(H)$ シクロブチル、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_2(O)CH_3)$ 、 $-OH$ 、アゼチジニル、

【化28】



オキセタニル、ピロリジニル、モルホリニル、4-メチルピペラジニル、及びピペラジニルから選択される1つ以上の基で置換される。

【0052】

第36の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、第33、第34、もしくは第35の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、 Ar は、任意に、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2(O)CH_3$ 、及び $-OCHF_2$ から選択される1つ以上の基で置換される。

【0053】

第37の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第

第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、第33、第34、もしくは第35の実施形態による本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩において、Arは、任意に、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-OCHF_2$ から選択される1つ以上の基で置換される。

【0054】

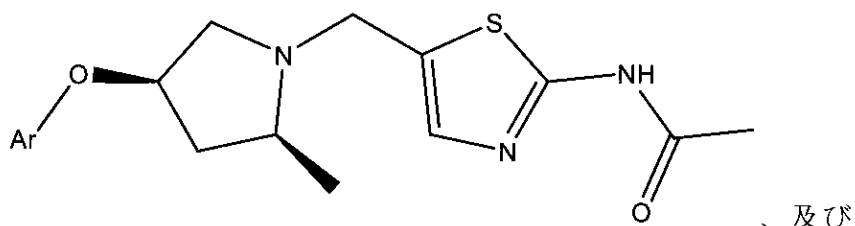
第38の実施形態では、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、第33、第34、第35、第36、または第37の実施形態による本発明の化合物において、nは0である。

10

【0055】

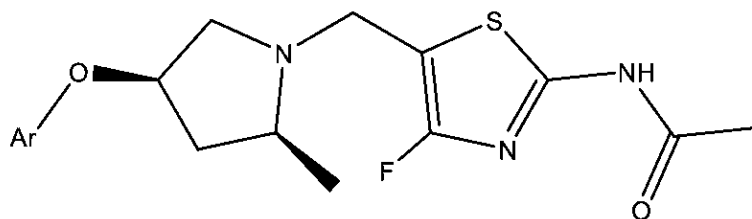
第39の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの1つによって表されるか、

【化29】



20

(VIII A-1)

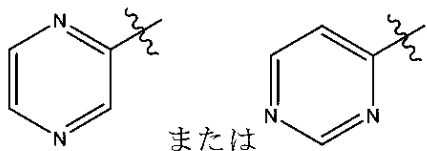


(VIII A-2)

またはその医薬的に許容される塩であり、Arは、

30

【化30】



であり、これらの各々は、任意に、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、及び $-OR^Z$ から選択される1つの置換基 R^{Ar} で置換され、 R^Z は、 H 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキルまたは C_3-C_6 ヘテロシクリルであり、ここで、 R^Z で表される C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_3-C_6 ヘテロシクリルは、各々任意にかつ独立して、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

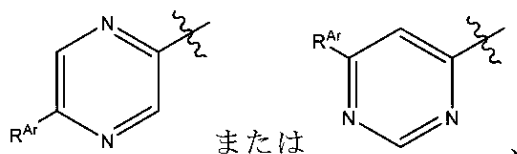
40

【0056】

第40の実施形態では、第39の実施形態による本発明の化合物において、Arは、以下の式によって表され、

50

【化 3 1】



その他の可変要素は、第 39 の実施形態に定義される通りである。

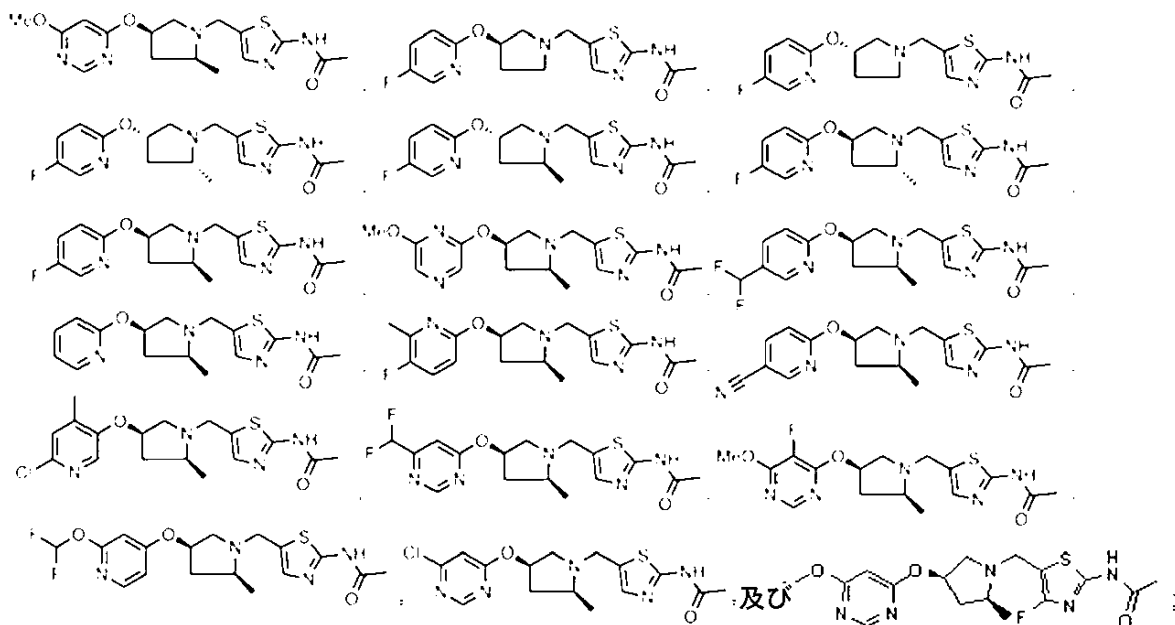
【0057】

第 41 の実施形態では、第 39 または第 40 の実施形態による本発明の化合物において、 R^{Ar} は、 C_1-C_4 アルキルまたは $-OR^Z$ であり、 R^Z は、H またはハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 アルコキシから独立して選択される 1~3 個の置換基で任意に置換される C_1-C_4 アルキルであり、その他の可変要素は、第 39 または第 40 の実施形態に定義される通りである。

【0058】

1 つの実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択されるか、

【化 3 2】



またはその医薬的に許容される塩である。

【0059】

別の実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択されるか、

【化 3 3】



またはその医薬的に許容される塩である。

【0060】

別の実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択される。

10

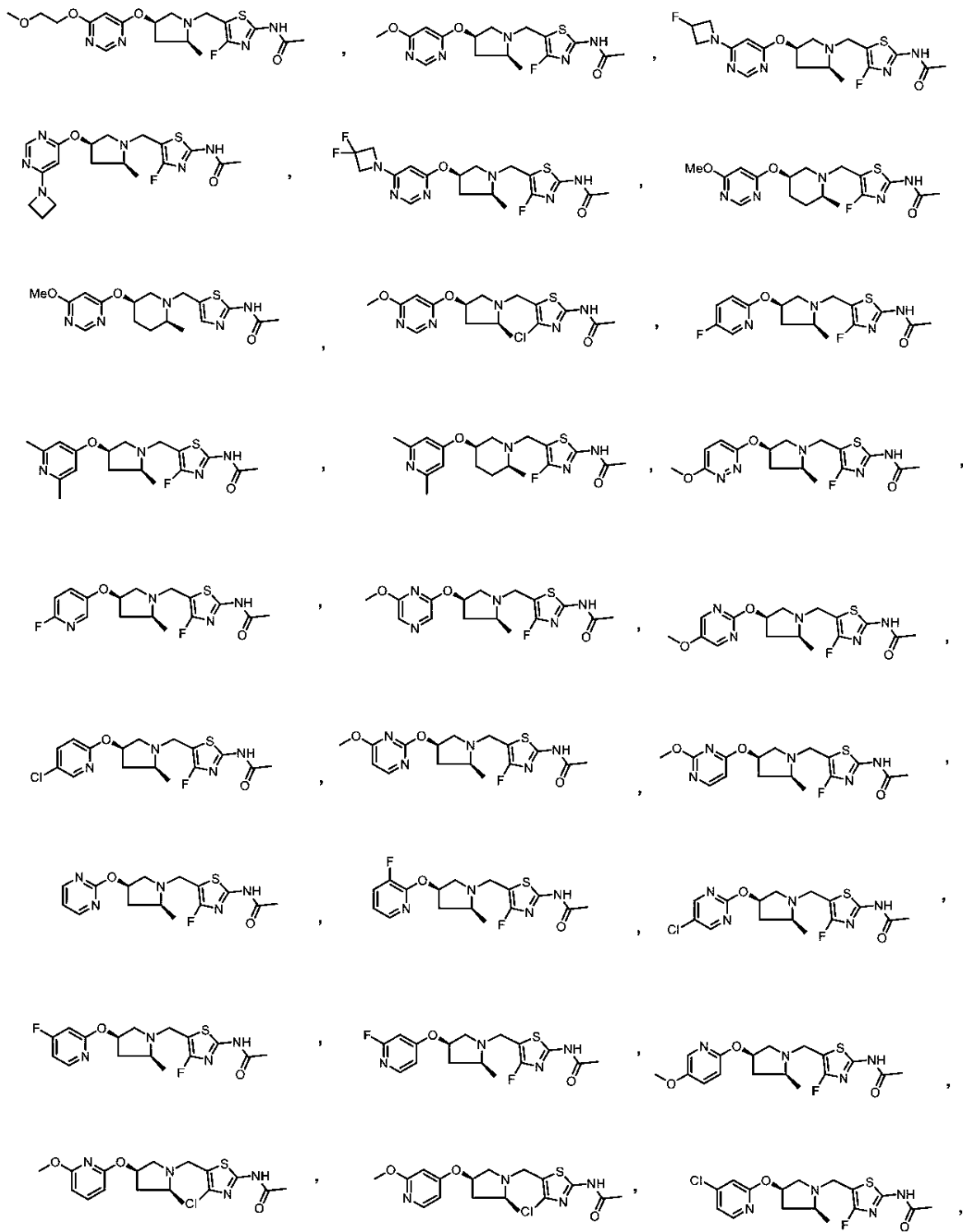
20

30

40

50

【化 3 4】



10

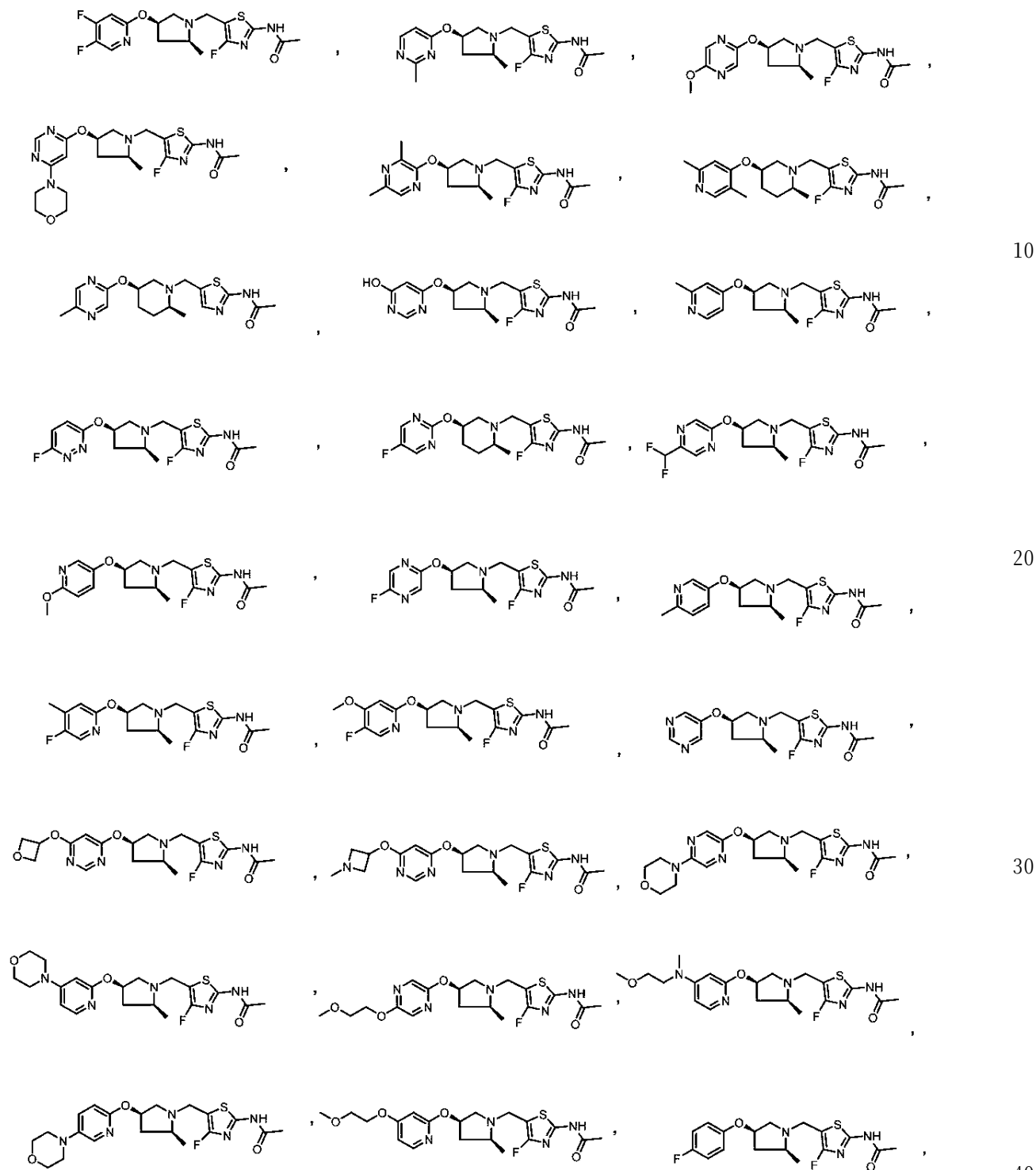
20

30

40

50

【化 3 5】



10

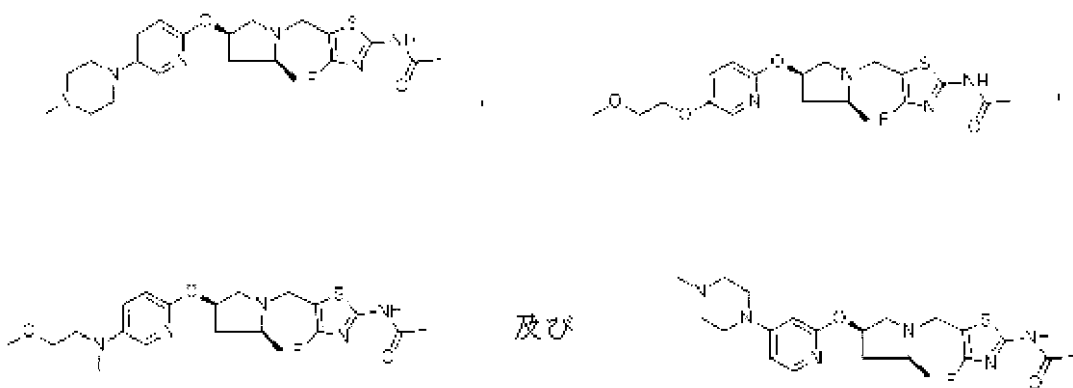
20

30

40

50

【化 3 6】



10

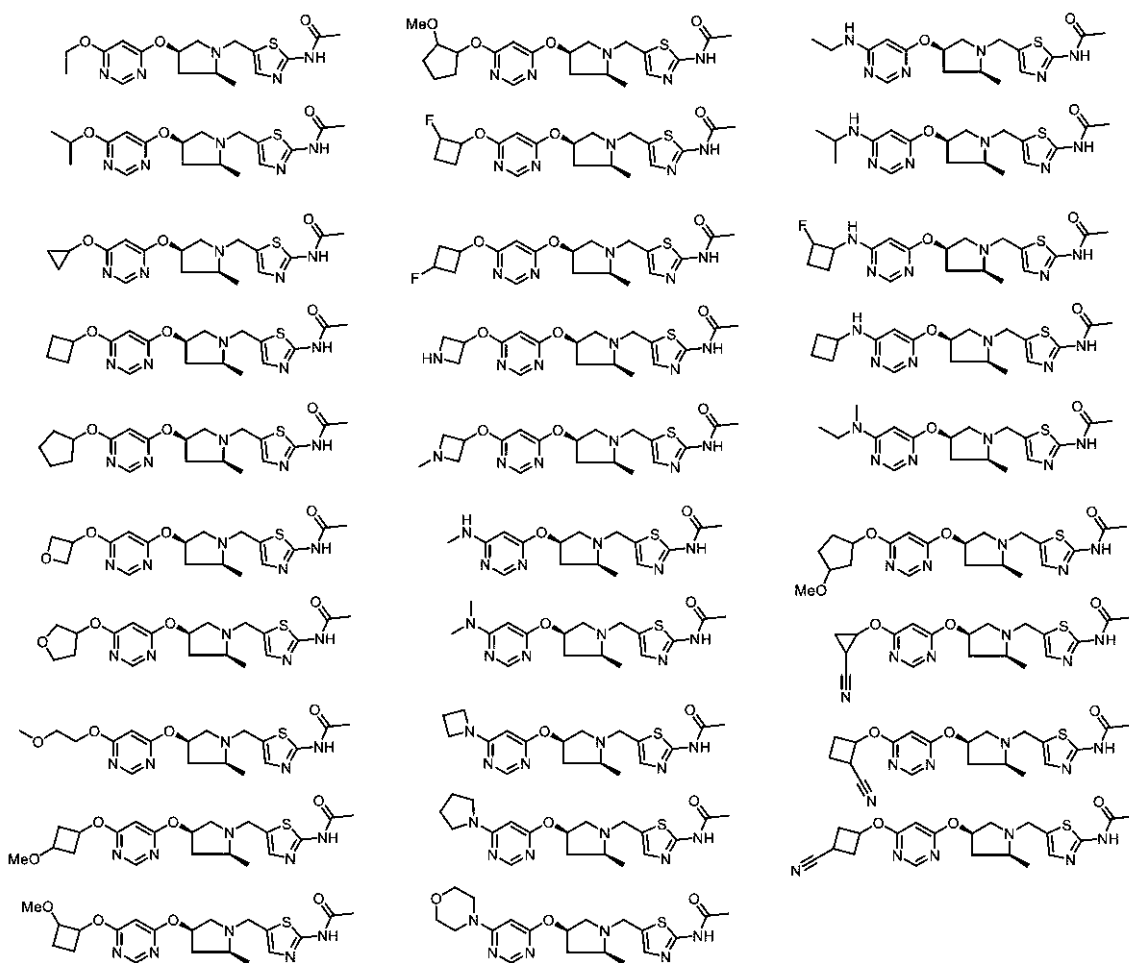
【0061】

別の実施形態では、本発明の化合物は、本明細書の実施例に記載の化合物から選択される。

【0062】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択される。

【化 3 7】



20

30

40

【0063】

1つの実施形態では、本発明の化合物、例えば、第1または第14の実施形態による化合物は、以下から選択される。

N-((5-(((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

50

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 5 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) -
 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 S, 5 S) - 5 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) -
 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 (R) - N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン
 - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 (S) - N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン
 - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 R, 4 S) - 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) -
 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 S) - 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) -
 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 R, 4 R) - 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) -
 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) -
 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - メトキシピラジン - 2 - イル) オキシ) -
 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル
) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセト
 アミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) ピロリ
 ジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル
) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセト
 アミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) オキシ) - 2
 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル)
 オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミ
 ド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イ
 ル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセ
 トアミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - メトキシピリミジン - 4 - イ
 ル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) ア
 セトアミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イ
 ル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセ
 トアミド、
 N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - (2 - メトキシエトキシ)
 ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾ
 ール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4
 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロチアゾ
 ール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - (3 - フルオロアゼチジン
 - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチ
 ル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

N-((2R, 4R)-4-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド、

50

N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - ((6 - アセチルピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ア

50

セトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((6- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((6- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((3, 5-ジメチルピラジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((2-メチルピリジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6-フルオロピリダジン-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-メトキシピリダジン-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((5-フルオロピリミジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-メトキシピラジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5-メトキシピリミジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((4-メトキシピリミジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- (ピリミジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((5-クロロピリミジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((4-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((2-フルオロピリジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

10

20

30

40

50

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5-メトキシピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-メトキシピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((2-メトキシピリジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((4-クロロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

10

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((4, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((6-モルホリノピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((2-メチルピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

20

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5-メトキシピラジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((3, 5-ジメチルピラジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((2, 5-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((5-メチルピラジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

30

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((2-メチルピリジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-フルオロピリダジン-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

40

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5-フルオロピリミジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((5- (ジフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

50

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 R, 4 S) - 2 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

10

N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S, 4 R) - 2 - メチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イルオキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - ((1 r, 3 R) - 3 - メトキシシクロブトキシ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - シクロブトキシピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - (2 - メトキシエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

20

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 2 - メチル - 4 - ((6 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 2 - メチル - 4 - ((6 - ((1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - エトキシピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - イソプロポキシピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

30

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 2 - メチル - 4 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 2 - メチル - 4 - ((6 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

40

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - (エチル (メチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6 - (シクロブチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) ア

50

セトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6- (エチルアミノ) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6- (イソプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((6- (メチルアミノ) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6- (シクロペンチルオキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6-クロロピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((6- (オキセタン-3-イルオキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((6- ((1-メチルアゼチジン-3-イル) オキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((5-モルホリノピラジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((4-モルホリノピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5- (2-メトキシエトキシ) ピラジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((4- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((5-モルホリノピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((4- (2-メトキシエトキシ) ピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- (4-フルオロフェノキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((5- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5- (2-メトキシエトキシ) ピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル)

10

20

30

40

50

メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(4-(4-メチル
ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)
チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-
イル-4, 5, 6-13C3)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル) チ
アゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(6-(メトキシ-d₃)ピリミジン-4-イル
)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル) チアゾール-2-イル) アセト
アミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-(メトキシ-d₃)ピリミ
ジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル) チアゾール-2
-イル) アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)
-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド-2
, 2, 2-d₃、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-
イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル) チアゾール-2-イル) ア
セトアミド-2, 2, 2-d₃、

N-(5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)
-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル-d) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-
イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル-d) チアゾール-2-イル
) アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)
-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル-d₂) チアゾール-2-イル) アセトアミ
ド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-
イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル-d₂) チアゾール-2-イ
ル) アセトアミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)
-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル) チアゾール-2-イル-4-d) アセトア
ミド、

N-(5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)
-2-メチルピロリジン-1-イル-4-d)メチル) チアゾール-2-イル) アセトア
ミド、

N-(5-((2S, 4S)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)
-2-メチルピロリジン-1-イル-4-d)メチル) チアゾール-2-イル) アセトア
ミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-
イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル) チアゾール-2-イル) ア
セトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-
イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル-4-d)メチル) チアゾール-2-
イル) アセトアミド、及び

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4S)-4-(6-メトキシピリミジン-4-
イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル-4-d)メチル) チアゾール-2-
イル) アセトアミド、

またはそれらの医薬的に許容される塩。

【0064】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、本発明の化合物、例えば、第1または第14の実施形態による化合物は、以下から選択される。

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6- (2-メトキシエトキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6- (アゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

10

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 5S) -5- ((6-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

20

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6-アセチルピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((6- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

30

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-メトキシピリダジン-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-メトキシピラジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

40

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5-メトキシピリミジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((4-メトキシピリミジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

50

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- (ピリミジン-2-イル
 オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((3-フルオロピリジン-2-イル
 オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセ
 トアミド、
 N- (5- (((2S, 4R) -4- ((5-クロロピリミジン-2-イル) オキシ) -
 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセ
 トアミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((4-フルオロピリジン-2-イル
 オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセ
 トアミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((2-フルオロピリジン-4-イル
 オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセ
 トアミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5-メトキシピリジン-2-イル
 オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセ
 トアミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-メトキシピリジン-2-イル
 オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセ
 トアミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((2-メトキシピリジン-4-イル
 オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセ
 トアミド、
 N- (5- (((2S, 4R) -4- ((4-クロロピリジン-2-イル) オキシ) -2
 -メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセト
 アミド、
 N- (5- (((2S, 4R) -4- ((4, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) オキシ
 シ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル
) アセトアミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((6-モルホリノピ
 リミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル)
 アセトアミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((5-メトキシピラジン-2-イル
 オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセ
 トアミド、
 N- (5- (((2S, 4R) -4- ((3, 5-ジメチルピラジン-2-イル) オキシ
 シ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル)
 アセトアミド、
 N- (5- (((2S, 4R) -4- ((2, 5-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ
 シ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル)
 アセトアミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((5-メチルピラジ
 ン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセト
 アミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -4- ((6-ヒドロキシピリミジン-4
 -イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル)
 アセトアミド、
 N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) -2-メチル-4- ((2-メチルピリジ
 ン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセト
 アミド、

10

20

30

40

50

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6-フルオロピリダジン-3-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5-フルオロピリミジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5 - (ジフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) - 4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

10

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 2-メチル-4 - (ピリミジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

20

N - (5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((6-クロロピリミジン-4-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) - 4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 2-メチル-4 - ((6 - (オキセタン-3-イル) オキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 2-メチル-4 - ((6 - ((1-メチルアゼチン-3-イル) オキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 2-メチル-4 - ((5-モルホリノピラジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

30

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 2-メチル-4 - ((4-モルホリノピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((5 - (2-メトキシエトキシ) ピラジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((4 - ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

40

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 2-メチル-4 - ((5-モルホリノピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 4 - ((4 - (2-メトキシエトキシ) ピリジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 4 - (4-フルオロフェノキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N - (4-フルオロ-5 - (((2 S, 4 R) - 2-メチル-4 - ((5 - (4-メチル

50

ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(5-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル-4-d)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、及び

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4S)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル-4-d)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、

またはそれらの医薬的に許容される塩。

【0065】

本明細書で使用される、「アルキル」という用語は、完全飽和の分岐鎖または直鎖炭化水素部分を指す。別段の定めのない限り、アルキルは、1~12個の炭素原子、好ましくは、1~8個の炭素原子、より好ましくは、1~6個の炭素原子、または最も好ましくは、1~4個の炭素原子を含む。アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びn-ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0066】

本明細書で使用される、「アルコキシ」という用語は、-OR基を指し、ここで、Rは、アルキルまたはシクロアルキルであり、その用語は、上で定義した通りである。アルコキシ基の非限定的な例としては、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH(CH₂)₂、-O-シクロプロピル、-O-シクロブチル、-O-シクロペンチル及び-O-シクロヘキシルが挙げられる。

【0067】

本明細書で使用される、「アリール」、「アリール基」、「アリール環」、「芳香族基」及び「芳香環」という用語は、同義で使用され、5~12員の芳香族単環式または二環式炭素環系を指す。単環式アリール系の例としては、シクロペンター-1,3-ジエン-1-イル、フェニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

基内の炭素原子の数は、本明細書では、「C_{x-x}」という接頭語によって特定され、ここで、x及びxは整数である。例えば、「C₁₋₄アルキル」は、1~4個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0069】

本明細書で使用される、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロの場合も、クロロの場合も、ブロモの場合も、ヨードの場合もある。

【0070】

本明細書で使用される、「ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義される1つ以上のハロ基で置換された、本明細書で定義されるアルキルを指す。

10

20

30

40

50

【0071】

本明細書で使用される、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル基」、「ヘテロ環式」及び「ヘテロ環式環」という用語は、同義で使用され、3～12個の環員、または特に、3～6個の環員もしくは5～7個の環員を有し、そのうちの少なくとも1個がヘテロ原子であり、かつ最大4個（例えば、1、2、3または4個）がヘテロ原子であり得る飽和、不飽和、非芳香族、単環式または二環式（例えば、縮合）環系を指し、ここで、該ヘテロ原子は、独立して、O、S及びNから選択され、Cは酸化されてもよく（例えば、C（=O））、Nは、酸化されても（例えば、N（O））四級化されても（例えば、N⁺）よく、Sは、任意に、スルホキシド及びスルホンに酸化されてもよい。非芳香族ヘテロシクリルの例としては、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジヒドロフラニル、イミダゾリニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、ピロリジノニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリジニル及びチオピラニル等が挙げられる。二環式非芳香族ヘテロ環式環系の例としては、ベンゾ〔1,3〕ジオキサソリル、テトラヒドロインドリル、及び2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタニル等が挙げられる。

10

【0072】

本明細書で使用される、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリール基」、「ヘテロアリール環」、「ヘテロ芳香族」及び「ヘテロ芳香環」という用語は、同義で使用され、O、S及びNから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～12員の単環式または二環式の芳香環系を指し、ここで、Nは、酸化されても（例えば、N（O））四級化されてもよく、Sは、任意に、スルホキシド及びスルホンに酸化されてもよい。「ヘテロアリール」としては、フェニル基または非芳香族ヘテロ環、例えば、テトラヒドロフラン、ピラン、ピロリジン、ピペリジン等に縮合されているヘテロ芳香族基が挙げられる。本明細書で使用される、ヘテロアリール基Arは、本発明の化合物の残部に、空いている結合価を有する任意の環で結合することができる。単環式ヘテロアリール環系の例としては、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、チアジニル、テトラジニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、チアゼピニル、1-オキソピリジル、チエニル、バレロラクタミル等が挙げられる。

20

30

【0073】

本明細書で使用される、「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素原子、3～6個の炭素原子または5～7個の炭素原子の完全飽和の単環式または二環式（例えば、縮合）炭化水素基を指す。

【0074】

本明細書で使用される、「ハロシクロアルキル」という用語は、本明細書で定義される1つ以上のハロ基で置換された、本明細書で定義されるシクロアルキルを指す。

40

【0075】

置換アルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基とは、1個またはそれ以上（例えば、2、3、4、5、6個等）の置換基を有するアルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基である。いくつかの実施形態では、置換アルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基は、1～6、1～3、または1～2個の置換基を有するアルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基である。適切な置換基は、式（IA）、（IIA）、（IIIA）、（IVA-1）、（IVA-2）、（VA-1）、（VA-2）、（VIA-1）、（VIA-2）、（VIIA）、（VIIA-2）、（IB）、（IIB-1）、（IIB-2）、（II

50

IB-1)、(IIIB-2)、(IVB-1)、(IVB-2)の化合物、またはその医薬的に許容される塩のO-GlcNAcase阻害活性を大幅に低減しないものである。アルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基に適切な置換基の例としては、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、 $-C(=O)R^X$ 、フェニル及び単環式ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。 C_1-C_4 アルキル基の置換基は、任意に、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び $-C(=O)R^X$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）、単環式ヘテロアリール（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）及びフェニル（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）で置換される。 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル及び単環式ヘテロアリール基の置換基は、任意にかつ独立して、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び $-C(=O)R^X$ で置換される。これらの置換基では、各 R^X 及び各 R^Y は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 R^X または R^Y で表される C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキルは、任意に、ハロ、ヒドロキシル、 C_3-C_6 シクロアルキル及びフェニル（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）から選択される1つ以上の置換基で置換される。これらの置換基では、 R^Z は、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 R^Z で表される C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキル基は、任意に、ハロ、ヒドロキシル、 C_3-C_6 シクロアルキル及びフェニル（任意に、 $-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）から選択される1つ以上の置換基で置換される。これらの置換基では、 i は、0、1または2である。

[0076]

本明細書に開示する化合物の医薬的に許容される塩もまた、本発明に含まれる。本明細書に提供する化合物が、安定な非毒性の酸性塩または塩基性塩を形成するのに塩基性または酸性が十分である場合、該化合物を医薬的に許容される塩として調製及び投与することが適切な場合がある。医薬的に許容される塩の例は、生理学的に許容されるアニオン、例えば、トシレート、メタンスルホネート、アセテート、シトレート、マロネート、タータレート、スクシネート、ベンゾエート、アスコルベート、 α -ケトグルタレートまたは α -グリセロホスフェートを形成する酸で形成される有機酸付加塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩を含めた無機塩も形成され得る。

【0077】

医薬的に許容される塩は、当技術分野で周知の標準的な手順を用いて、例えば、アミン等の十分に塩基性の化合物と、生理学的に許容されるアニオンを提供する適切な酸を反応させることによって得てもよい。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムもしくはリチウム）塩またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩も作製することができる。

【0078】

医薬的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基から調製することができる。適切な塩基としては、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0079】

本開示の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩は、その分子内に1つ以上の不斉中心を含むことができる。本開示によれば、立体化学を指定していないいずれの構造も、純粋な形態または実質的に純粋な形態の様々な立体異性体のすべて（例えば、ジアステレオマー及びエナンチオマー）、ならびにそれらの混合物（ラセミ混合物、またはエナンチオマーが濃縮された混合物等）を含むものとして理解するものとする。かかる光学活性体の調製方法（例えば、再結晶化法によるラセミ体の分割、光学活性出発物質からのキラル合成による合成、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフ分離）は、当技術分野では周知である。本開示の化合物は、互変異性体で存在する場合もあり、混合物及び分離された個々の互変異性体が企図される。さらに、いくつかの化合物は、多形を示し得る。

【0080】

本開示の方法で使用される化合物の特定の立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー等）が、名称または構造によって描写されている場合、該化合物の立体化学的純度は、少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%または99.9%である。「立体化学的純度」とは、すべての立体異性体の総重量に対する所望の立体異性体の重量パーセントを意味する。

【0081】

開示化合物の立体化学が、命名されているか、または構造によって描写されており、該命名または描写された構造が、複数の立体異性体を包含する場合（例えば、ジアステレオマー対等の場合）、包含される立体異性体の1つまたは包含される立体異性体の任意の混合物が含まれると理解するものとする。さらに、該命名または描写された立体異性体の立体異性体純度は、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%または99.9重量%であると理解するものとする。この場合の立体異性体純度は、その名称または構造によって包含される立体異性体の混合物中の総重量を、すべての立体異性体の混合物中の総重量で除することによって求める。

【0082】

1つの実施形態では、本発明はまた、自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で1つ以上の原子が置き換えられているという事実を除いては、本明細書に列挙されるものと同一である同位体標識化合物も提供する。指定の任意の特定の原子または元素のすべての同位体は、本発明の化合物及びそれらの用途の範囲内に企図される。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び ^{125}I が挙げられる。本発明のある特定の同位体標識化合物（例えば、 ^3H 及び ^{14}C で標識されたもの）は、化合物及び／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム（すなわち、 ^3H ）及び炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）同位体は、調製及び検出の容易さのため有用である。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）等の重同位体での置換は、代謝安定性がより高いことに起因するある特定の治療上の利点（例えば、インビボ半減期の延長または必要用量の低減）をもたらし得るため、状況次第で好ましい場合がある。陽電子放出同位体、例えば、 ^{15}

10

20

30

40

50

O、 ^{13}N 、 ^{11}C 及び ^{18}F は、基質受容体占有を調べるためのポジトロン放出断層撮影（PET）研究に有用である。本発明の同位体標識化合物は、一般に、本明細書における以下のスキーム及び／または実施例に開示するものと類似の手順に従い、同位体標識試薬で非同位体標識試薬を置換することによって調製され得る。

【0083】

1つの実施形態では、本発明は、重水素化された本明細書に開示の化合物を提供し、この場合、水素が占める任意の位置が、天然存在度の重水素を超える重水素による濃縮を含むことも意図される。例えば、1つ以上の水素原子は、天然存在度の重水素よりも、少なくとも3340倍多い存在度、つまり、0.015%（すなわち、少なくとも50.1%の重水素の組み込み）、少なくとも3500（各指定の重水素原子で52.5%の重水素の組み込み）、少なくとも4000（60%の重水素の組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素の組み込み）、少なくとも5000（75%重水素）、少なくとも5500（82.5%の重水素の組み込み）、少なくとも6000（90%の重水素の組み込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素の組み込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素の組み込み）、少なくとも6600（99%の重水素の組み込み）または少なくとも6633.3（99.5%の重水素の組み込み）の重水素で置き換えられる。1つの実施形態では、水素は、すべての位置において、その天然存在度で存在する。本明細書に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩は、互変異性体で存在する場合もあり、混合物及び分離された個々の互変異性体が企図される。

【0084】

本発明の1つの態様は、細胞におけるグリコシダーゼ及び／またはグリコシダーゼシグナル伝達経路の阻害方法を含み、該方法は、該細胞を、有効量の式（IA）、（IIA）、（IIIA）、（IVA-1）、（IVA-2）、（VA-1）、（VA-2）、（VIA-1）、（VIA-2）、（VIA）、（VIA-2）、（IB）、（IIB-1）、（IIB-2）、（IIIB-1）、（IIIB-2）、（IVB-1）、（IVB-2）の化合物、またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む。該グリコシダーゼは、好ましくは、グリコシドヒドロラーゼ、より好ましくは、グリコシドヒドロラーゼファミリー84、さらにより好ましくは、O-糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼ（O-GlcNAcaseまたはOGA）、最も好ましくは、哺乳類のO-GlcNAcaseである。1つの実施形態では、該細胞は、インビトロまたはインビボで接触される。1つの実施形態では、該細胞の接触は、該化合物を対象に投与することを含む。

【0085】

本発明の1つの態様は、グリコシダーゼ及び／またはグリコシダーゼシグナル伝達経路の阻害を必要とする対象におけるそのための方法を含み、該方法は、該対象に対して、治療有効量の式（IA）、（IIA）、（IIIA）、（IVA-1）、（IVA-2）、（VA-1）、（VA-2）、（VIA-1）、（VIA-2）、（VIA）、（VIA-2）、（IB）、（IIB-1）、（IIB-2）、（IIIB-1）、（IIIB-2）、（IVB-1）、（IVB-2）の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与し、それにより、該対象においてグリコシダーゼを活性化することを含む。該グリコシダーゼは、好ましくは、グリコシドヒドロラーゼ、より好ましくは、グリコシドヒドロラーゼファミリー84、さらにより好ましくは、O-糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼ（O-GlcNAcaseまたはOGA）、最も好ましくは、哺乳類のO-GlcNAcaseである。

【0086】

本発明の1つの態様は、真核細胞（例えば、哺乳類細胞）の生存を促進する方法または該細胞の寿命を延長する方法を含み、該方法は、該対象に対して、治療有効量の式（IA）、（IIA）、（IIIA）、（IVA-1）、（IVA-2）、（VA-1）、（VA-2）、（VIA-1）、（VIA-2）、（VIA）、（VIA-2）、（IB）、（IIB-1）、（IIB-2）、（IIIB-1）、（IIIB-2）、（IVB

ー１）、（ＩＶＢ－２）の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与し、それにより、該真核細胞の生存を促進することまたは該細胞の寿命を延長することを含む。

【００８７】

本発明の１つの態様は、対象においてＯ－ＧｌｃＮＡｃａｓｅ活性によって引き起こされる、媒介される及び／または伝播される疾患または状態の治療方法を含み、該方法は、該対象に対して、治療有効量の式（ＩＡ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＩＡ）、（ＩＶＡ－１）、（ＩＶＡ－２）、（ＶＡ－１）、（ＶＡ－２）、（ＶＩＡ－１）、（ＶＩＡ－２）、（ＶＩＩＡ）、（ＶＩＩＡ－２）、（ＩＢ）、（ＩＩＢ－１）、（ＩＩＢ－２）、（ＩＩＩＢ－１）、（ＩＩＩＢ－２）、（ＩＶＢ－１）、（ＩＶＢ－２）の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。好ましくは、該疾患または状態は、神経障害、糖尿病、がんまたはストレスである。より好ましくは、該疾患または状態は、神経障害である。１つの実施形態では、該神経障害は、急性虚血性脳卒中（ＡＩＳ）、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳｃｉ）、嗜銀顆粒性認知症、Ｂｌｕｉｔ病、大脳皮質基底核変性症（ＣＢＰ）、闘拳家認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、てんかん、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、１７番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症パーキンソニズム（ＦＴＤＰ－１７）、ゲルストマン－ストロイスラー－シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、ハラーフォルデン－シュパッツ病（脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患１型）、虚血性脳卒中、軽度認知障害（ＭＣＩ）、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィ、ニーマンピック病（Ｃ型）、淡蒼球橋黒質変性症、グアムのパーキンソニズム認知症複合、ピック病（ＰｉＤ）、脳炎後のパーキンソン病（ＰＥＰ）、プリオン病（クロイツフェルト－ヤコブ病（ＧＪＤ）、変異型クロイツフェルト－ヤコブ病（ｖＣＪＤ）を含む）、致死性家族性不眠症、クーラー病、進行性皮質上グリオーシス（Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｖｅ ｓｕｐｅｒｃｏｒｔｉｃａｌ ｇｌｉｏｓｉｓ）、進行性核上麻痺（ＰＳＰ）、スティール－リチャードソン－オルスゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される１つ以上のタウオパチーである。別の実施形態では、該神経障害は、急性虚血性脳卒中（ＡＩＳ）、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳｃｉ）、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、軽度認知障害（ＭＣＩ）、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される１つ以上のタウオパチーである。さらに別の実施形態では、該神経障害は、アルツハイマー病である。

【００８８】

本発明の１つの態様は、対象におけるタウの過剰リン酸化（例えば、脳内のタウの過剰リン酸化）を特徴とする疾患または状態の治療方法を含み、該方法は、該対象に対して、治療有効量の式（ＩＡ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＩＡ）、（ＩＶＡ－１）、（ＩＶＡ－２）、（ＶＡ－１）、（ＶＡ－２）、（ＶＩＡ－１）、（ＶＩＡ－２）、（ＶＩＩＡ）、（ＶＩＩＡ－２）、（ＩＢ）、（ＩＩＢ－１）、（ＩＩＢ－２）、（ＩＩＩＢ－１）、（ＩＩＩＢ－２）、（ＩＶＢ－１）、（ＩＶＢ－２）の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。１つの実施形態では、該疾患または状態は、急性虚血性脳卒中（ＡＩＳ）、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳｃｉ）、嗜銀顆粒性認知症、Ｂｌｕｉｔ病、大脳皮質基底核変性症（ＣＢＰ）、闘拳家認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、てんかん、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、１７番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症パーキンソニズム（ＦＴＤＰ－１７）、ゲルストマン－ストロイスラー－シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、ハラーフォルデン－シュパッツ病（脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患１型）、虚血性脳卒中、軽度認知障害（ＭＣＩ）、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィ、ニーマンピック病（Ｃ型）、淡蒼球橋黒質変性症、グアムのパーキンソニズム認知症複合、ピック病（ＰｉＤ）、脳炎後のパーキンソン病（ＰＥＰ）、プリオン病（クロイツフェルト－ヤコブ病（ＧＪＤ）、変異型クロイツフェルト－ヤコブ病（ｖＣＪＤ）を含む）、致死性家族性不眠症、クーラー病、進行性皮質上

10

20

30

40

50

グリオース（Progressive supracortical gliosis）、進行性核上麻痺（PSP）、スティールーリチャードソンーオルスゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される。別の実施形態では、該疾患または状態は、急性虚血性脳卒中（AIS）、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALSci）、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、虚血性脳卒中、軽度認知障害（MCI）、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される。さらに別の実施形態では、該疾患または状態は、アルツハイマー病である。

【0089】

本明細書で使用される、「対象」及び「患者」という用語は、同義で使用される場合があり、治療を必要とする哺乳類、例えば、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコ等）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ等）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモット等）を意味する。通常、該対象は、治療を必要とするヒトである。

【0090】

本明細書で使用される、「治療すること」または「治療」という用語は、所望の薬理学的及び／または生理学的な効果を得ることを指す。該効果は、治療的效果であり得る。これには、以下の結果の1つ以上を、部分的または実質的に達成することを含む：疾患、障害または症候群の程度を部分的または完全に低減すること、該障害と関連する臨床症状または臨床指標を改善または好転させること、及び該疾患、障害または症候群の進行を遅延、阻害またはその可能性を低減すること。

【0091】

「有効量」という用語は、対象に投与された場合、臨床結果を含めた有益なまたは所望の結果が得られる、すなわち、例えば、臨床症状で判断して、対照と比較して、式（IA）、（IIA）、（IIIA）、（IVA-1）、（IVA-2）、（VA-1）、（VA-2）、（VIA-1）、（VIA-2）、（VIA）、（VIA-2）、（IB）、（IIB-1）、（IIB-2）、（IIIB-1）、（IIIB-2）、（IVB-1）、（IVB-2）の化合物、またはその医薬的に許容される塩で治療可能な疾患または状態の進行を、逆転、緩和、阻害、低減または遅延する、式（IA）、（IIA）、（IIIA）、（IVA-1）、（IVA-2）、（VA-1）、（VA-2）、（VIA-1）、（VIA-2）、（VIA）、（VIA-2）、（IB）、（IIB-1）、（IIB-2）、（IIIB-1）、（IIIB-2）、（IVB-1）、（IVB-2）の化合物、またはその医薬的に許容される塩で治療可能な疾患または状態またはその1つ以上の症状の再発の可能性を低減する、式（IA）、（IIA）、（IIIA）、（IVA-1）、（IVA-2）、（VA-1）、（VA-2）、（VIA-1）、（VIA-2）、（VIA）、（VIA-2）、（IB）、（IIB-1）、（IIB-2）、（IIIB-1）、（IIIB-2）、（IVB-1）、（IVB-2）の化合物、またはその医薬的に許容される塩の量、例えば、0.1mg～1000mg/kg体重を意味する。「有効量」という表現には、正常な生理学的機能を向上させるのに有効である量も含まれる。

【0092】

本発明の別の実施形態は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその医薬的に許容される塩、及び少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含む医薬組成物である。

【0093】

本明細書に記載の1つ以上の疾患または状態を治療するための薬剤の製造における、式（IA）、（IIA）、（IIIA）、（IVA-1）、（IVA-2）、（VA-1）、（VA-2）、（VIA-1）、（VIA-2）、（VIA）、（VIA-2）、（IB）、（IIB-1）、（IIB-2）、（IIIB-1）、（IIIB-2）、（IVB-1）、（IVB-2）の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用も含まれる。本明細書に記載の1つ以上の疾患または状態を治療するための薬剤の製造における、式（IA）、（IIA）、（IIIA）、（IVA-1）、（IVA-2）、（VA-

1)、(VA-2)、(VIA-1)、(VIA-2)、(VIAA)、(VIAA-2)、(IB)、(IIB-1)、(IIB-2)、(IIIB-1)、(IIIB-2)、(IVB-1)、(IVB-2)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を、任意に医薬的に許容される担体とともに含む医薬組成物もまた本明細書に含まれる。本明細書に記載の1つ以上の疾患または状態を有する対象の治療に使用するための、式(IA)、(IIA)、(IIIA)、(IVA-1)、(IVA-2)、(VA-1)、(VA-2)、(VIA-1)、(VIA-2)、(VIAA)、(VIAA-2)、(IB)、(IIB-1)、(IIB-2)、(IIIB-1)、(IIIB-2)、(IVB-1)、(IVB-2)の化合物、またはその医薬的に許容される塩も含まれる。さらに、本明細書に記載の1つ以上の疾患または状態の治療に使用するための、式(IA)、(IIA)、(IIIA)、(IVA-1)、(IVA-2)、(VA-1)、(VA-2)、(VIA-1)、(VIA-2)、(VIAA)、(VIAA-2)、(IB)、(IIB-1)、(IIB-2)、(IIIB-1)、(IIIB-2)、(IVB-1)、(IVB-2)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を、任意に医薬的に許容される担体とともに含む医薬組成物が含まれる。

【0094】

「医薬的に許容される担体」という用語は、それとともに製剤化される化合物の薬理学的活性に悪影響を及ぼさないとともに、ヒトに使用する際に安全でもある非毒性の担体、希釈剤、アジュバント、媒体または賦形剤を指す。本開示の組成物で使用され得る医薬的に許容される担体としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩等の塩または電解質、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質（例えば、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、及びクロスカルメロースナトリウム）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールならびに羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0095】

他の賦形剤、例えば、香味剤、甘味剤、ならびに保存剤、例えば、メチル、エチル、プロピル及びブチルパラベンもまた含むことができる。適切な賦形剤のより完全なリストは、Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., a Pharmaceutical Press (2005))に見出すことができる。当業者であれば、様々な種類の投与経路に適する製剤の調製方法が分かるであろう。適切な製剤を選択及び調製するための従来の手順及び成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20th edition) 及び1999年に出版されたThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)に記載されている。

【0096】

式(IA)、(IIA)、(IIIA)、(IVA-1)、(IVA-2)、(VA-1)、(VA-2)、(VIA-1)、(VIA-2)、(VIAA)、(VIAA-2)、(IB)、(IIB-1)、(IIB-2)、(IIIB-1)、(IIIB-2)、(IVB-1)、(IVB-2)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、または本開示の組成物は、例えば、経口投与、非経口投与、舌下投与、局所投与、直腸投与、経鼻投与、口腔内投与、膣投与、経皮投与、パッチ投与、ポンプ投与、または埋め込み型リザーバによって投与される場合があり、該医薬組成物は、それに応じて製剤化される。非経口投与としては、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、経鼻、肺内、髄腔内、直腸

及び局所の投与方法が挙げられる。非経口投与は、選択された期間にわたる持続注入によるものであり得る。

【0097】

本開示に含まれるその他の投与形態は、WO2013/075083、WO2013/075084、WO2013/078320、WO2013/120104、WO2014/124418、WO2014/151142及びWO2015/023915に記載されており、それらの内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0098】

本明細書に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩の有用な投与量は、そのインビトロ活性及び動物モデルでのインビボ活性を比較することによって特定され得る。マウス及びその他の動物における有効投与量をヒトに対して変換する方法は、当技術分野では既知であり、例えば、参照することにより全体として組み込まれる米国特許第4,938,949号を参照されたい。

【実施例】

【0099】

一般的方法

シリカゲルでのクロマトグラフィーは、Teledyne ISCO Combiflash RFまたはELSD精製システムを備えたGrace Reveleris X2のいずれかを使用して、20~40µm（粒径）、250~400メッシュ、または400~632メッシュのシリカゲルを使用して行った。

【0100】

分析用HPLC

酸性HPLC：Ultimate C18 3.0×50mm、3µmカラムを備えたShimadza 20A機器にて、2.75mL/4LのTFA水溶液（溶媒A）及び2.5mL/4LのTFAのアセトニトリル溶液（溶媒B）により、以下の方法で溶出して行った。

方法A：6分間で0%~60%（溶媒B）の勾配及び60%で2分間保持、流量1.2mL/分の溶出を使用。波長：UV220nm、215nm、及び254nm。

方法B：6分間で10%~80%（溶媒B）の勾配及び60%で2分間保持、流量1.2mL/分の溶出を使用。波長：UV220nm、215nm、及び254nm。

方法C：6分間で30%~90%（溶媒B）の勾配及び60%で2分間保持、流量1.2mL/分の溶出を使用。波長：UV220nm、215nm、及び254nm。

塩基性HPLC：Xbridge Shield RP-18、5µm、2.1×50mmカラムを備えたShimadza 20A機器にて、2mL/4LのNH₃H₂O水溶液（溶媒A）及びアセトニトリル（溶媒B）により、以下の方法で溶出して行った。

方法D：4.0分間で0%~60%（溶媒B）の勾配及び60%で2分間保持、流量1.2mL/分の溶出を使用。

方法E：4.0分間で10%~80%（溶媒B）の勾配及び60%で2分間保持、流量1.2mL/分の溶出を使用。

方法F：4.0分間で30%~90%（溶媒B）の勾配及び60%で2分間保持、流量1.2mL/分の溶出を使用。

【0101】

分析用LCMS

酸性LCMS：Agilent 1100シリーズLC/MSDシステムとDAD¥ELSD、Agilent LC\MSD VL (G1956A) SL (G1956B) 質量分析計、Agilent 1200シリーズLC/MSDシステムとDAD\ELSD、Agilent LC\MSD SL (G6130A) SL (G6140A) 質量分析計、Shimadza 2010シリーズ、Shimadza 2020シリーズ、またはWater Acquity UPLC BEH (MSイオン化：ESI) 機器にて、C18カラム（2.1mm×30mm、3.0mmまたは2.1mm×50mm、C18、1.7µm

を備え、1.5 mL / 4 L の T F A 水溶液（溶媒 A）及び 0.75 mL / 4 L の T F A のアセトニトリル溶液（溶媒 B）で溶出、または Z o r b a x S B - C 1 8 1.8 μ m 4.6 $\times$ 15 mm ラピッドレゾリューションカートリッジで、溶媒 A - アセトニトリル、0.1 % ギ酸、溶媒 B - 水（0.1 % ギ酸）にて、以下の方法を使用して行った。

1.5 分法：

一般的方法：0.7 分間で 5 % ~ 95 %（溶媒 B）の勾配及び 95 % で 0.4 分間保持、流量 1.5 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

2 分法：

方法 A：0.9 分間で 0 % ~ 60 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.6 分間保持、流量 1.2 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

方法 B：0.9 分間で 10 % ~ 80 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.6 分間保持、流量 1.2 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

方法 C：0.9 分間で 30 % ~ 90 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.6 分間保持、流量 1.2 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

3.5 分法：

初期条件、溶媒 A - 95 %：溶媒 B - 5 %、最初は 0.0 ~ 0.1 分間保持、0.1 ~ 3.25 分で溶媒 A - 5 %：溶媒 B - 95 % まで直線傾斜、3.25 ~ 3.5 分で溶媒 A - 5 %：溶媒 B - 95 % に保持。ダイオードアレイ / M S 検出。

4 分法：

方法 A：3 分間で 0 % ~ 60 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.5 分間保持、流量 0.8 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

方法 B：3 分間で 10 % ~ 80 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.5 分間保持、流量 0.8 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

方法 C：3 分間で 30 % ~ 90 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.5 分間保持、流量 0.8 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

7 分法：

方法 A：6 分間で 0 % ~ 60 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.5 分間保持、流量 0.8 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

方法 B：6 分間で 10 % ~ 80 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.5 分間保持、流量 0.8 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

方法 C：6 分間で 30 % ~ 90 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.5 分間保持、流量 0.8 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

塩基性 L C M S：S h i m a d z a 2 0 2 0 シリーズまたは W a t e r s A c q u i t y U P L C B E H（M S イオン化：E S I）機器にて、X B r i d g e S h i e l d R P 1 8、5 μ m カラム（2.1 mm $\times$ 30 mm、3.0 mm i. d.）または 2.1 mm $\times$ 50 mm、C 1 8、1.7 μ m カラムを備え、2 mL / 4 L の N H ₃ $\cdot$ H ₂ O 水溶液（溶媒 A）及びアセトニトリル（溶媒 B）で溶出する以下の方法を使用して行った。

3 分法：

方法 A：2 分間で 0 % ~ 60 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.48 分間保持、流量 1 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

方法 B：2 分間で 10 % ~ 80 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.48 分間保持、流量 1 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

方法 C：2 分間で 30 % ~ 90 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.48 分間保持、流量 1 mL / 分の溶出を使用。波長：U V 2 2 0 nm 及び 2 5 4 nm。

3.5 分法：

初期条件、溶媒 A - 95 %：溶媒 B - 5 %、最初は 0.0 ~ 0.1 分間保持、0.1 ~ 3.25 分で溶媒 A - 5 %：溶媒 B - 95 % まで直線傾斜、3.25 ~ 3.5 分で溶媒 A - 5 %：溶媒 B - 95 % に保持。ダイオードアレイ / M S 検出。

7 分法：

方法 A：6 分間で 0 % ~ 60 %（溶媒 B）の勾配及び 60 % で 0.5 分間保持、流量 0.

8 mL／分の溶出を使用。波長：UV 220 nm及び254 nm。

方法B：6分間で10％～80％（溶媒B）の勾配及び60％で0.5分間保持、流量0.8 mL／分の溶出を使用。波長：UV 220 nm及び254 nm。

方法C：6分間で30％～90％（溶媒B）の勾配及び60％で0.5分間保持、流量0.8 mL／分の溶出を使用。波長：UV 220 nm及び254 nm。

【0102】

SFC分析分離

機器：Waters UPC2分析用SFC（SFC-H）。カラム：ChiralCel OJ、150×4.6 mm I.D.、3 µm。移動相：AはCO₂、Bはエタノール（0.05％DEA）。勾配：B 40％。流量：2.5 mL／分。背圧：100バール。カラム温度：35℃、波長：220 nm

10

【0103】

分取HPLC精製

一般的方法：分取HPLCは、Gilson UV/VIS-156にて、220/254 nmのGilson 281自動収集でのUV検出で行った。

酸性条件：塩酸及びギ酸の2酸評点方式を使用。

方法A：塩酸：YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 µm、勾配は、0～100％のアセトニトリルと水及び対応する酸（0.05％HCl）を使用。

方法B：ギ酸：Phenomenex Synergi C18 150×30 mm×4 µm、勾配は、0～100％のアセトニトリルと水及び対応する酸（0.225％ギ酸）を使用し、個々の分離に応じて勾配の形状を最適化した。

20

中性条件：Xtimate C18 150×25 mm×5 µm、勾配は、0～100％（水（10 mMのNH₄HCO₃）-ACN）を使用し、個々の分離に応じて勾配の形状を最適化した。

塩基性条件：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 10 µm、勾配は、0～100％水（0.04％NH₃H₂O+10 mMのNH₄HCO₃）-アセトニトリルを使用し、個々の分離に応じて勾配の形状を最適化した。

【0104】

分取HPLC-MS精製

使用したカラム：

酸：Waters SunFire Prep、C18 5 µm、OBD 19×100 mm

塩基：Waters XSelect CSH Prep C18 5 µm OBD 19×100 mm

勾配プロファイル：12分ラン：初期条件：A-95％：B-5％、最初は0.0～0.5分間保持、0.5～7.5分でA-5％から可変B-％（典型的な範囲は、B-40％～B-75％）まで直線傾斜、7.5～8.0分でB-％～B-95％まで直線傾斜、8.0～10.0分でA-5％：B-95％に保持、最後のDAD/MS検出、10.0～10.5分で初期条件まで直線傾斜で下げ、初期条件で1.5分間保持する。

移動相：酸：A：0.1％トリフルオロ酢酸を含む水（v/v）、移動相B：0.1％トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル（v/v）。塩基：A：0.1％アンモニアを含む水（v/v）、移動相B：0.1％アンモニアを含むアセトニトリル（v/v）

40

【0105】

分取SFC精製

機器：MG III分取SFC（SFC-1）。カラム：ChiralCel OJ、250×30 mm I.D.、5 µm。移動相：AはCO₂、Bはエタノール（0.1％NH₃H₂O）。勾配：B 50％。流量：40 mL／分。背圧：100バール。カラム温度：38℃、波長：220 nm。サイクルタイム：約8分間。

【0106】

¹H-NMR

NMRスペクトルは、Bruker Avance III 600 MHz、Bruker

50

r AVANCE DRX 500、Bruker Avance III HD 500 MHz、Bruker Avance III 500 MHz、Bruker Avance III 400 MHz、Varian UNITYplus 400、Varian-400 VNMRs、またはVarian-400 MRで記録した。化学シフトは、100万分の1 (ppm) 単位で表される。結合定数 (J) は、ヘルツ (Hz) の単位である。分裂パターンは見かけの多重度を表し、s (一重)、d (二重)、t (三重線)、dd (二重の二重線)、dt (二重の三重線)、dq (二重の四重線)、m (多重線)、br (ブロード) と指定される。

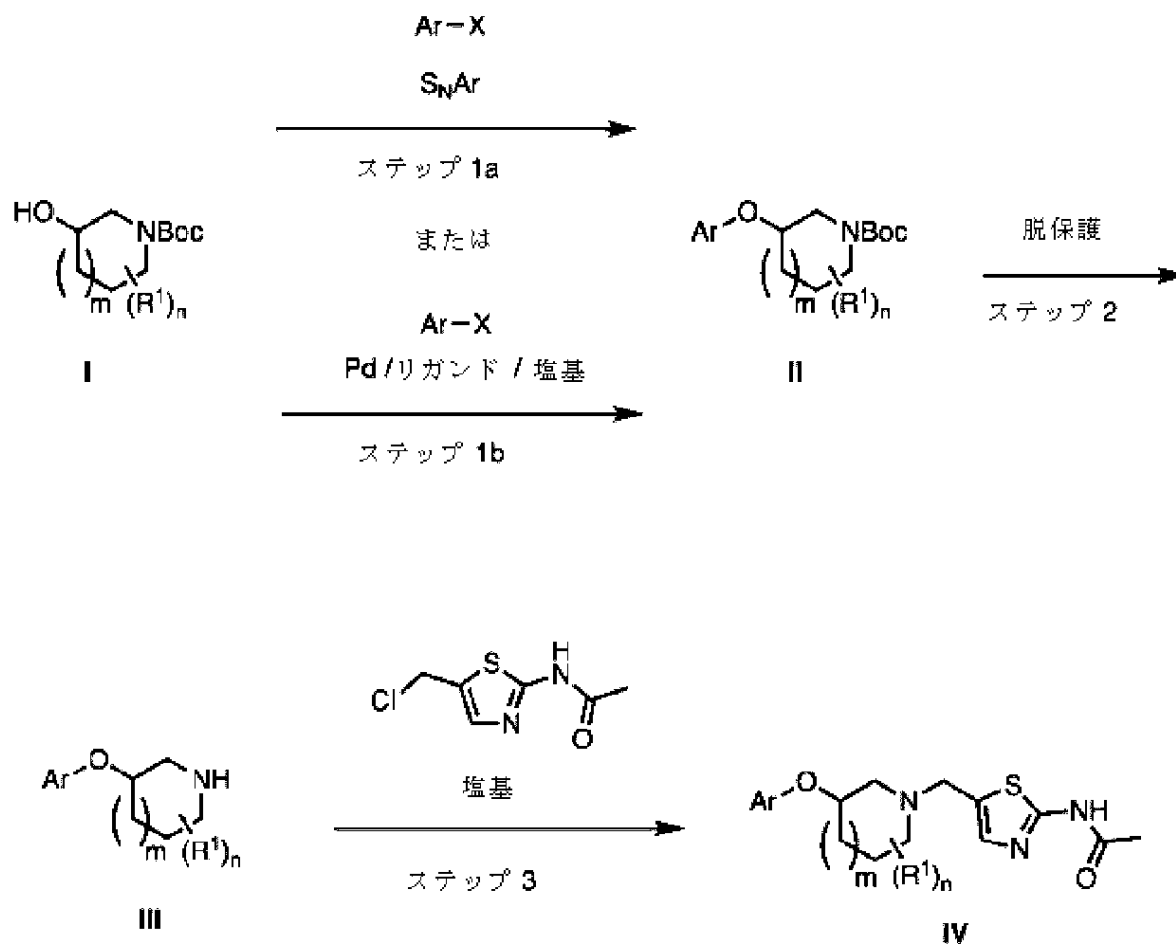
【0107】

下記の一般的な反応スキーム1～6は、本発明の化合物を調製するのに有用な詳細を示す。必要な中間体は、市販されている場合があるか、または文献の手順に従って調製することができる。これらの例示的な反応スキームは、記載されている化合物によっても、例示的な目的で使用されるいかなる特定の置換基によっても限定されず、これら反応スキームに示される置換基の標識 (すなわち、R基) は、特許請求の範囲で使用されるものと必ずしも相関しておらず、多くの場合、明確にするために、複数の置換基が上記式 (IA) または (IB) の定義の下で許容される場合に、当該化合物に単一の置換基が結合しているように示されている。

【0108】

スキーム1

【化38】



【0109】

スキーム2

10

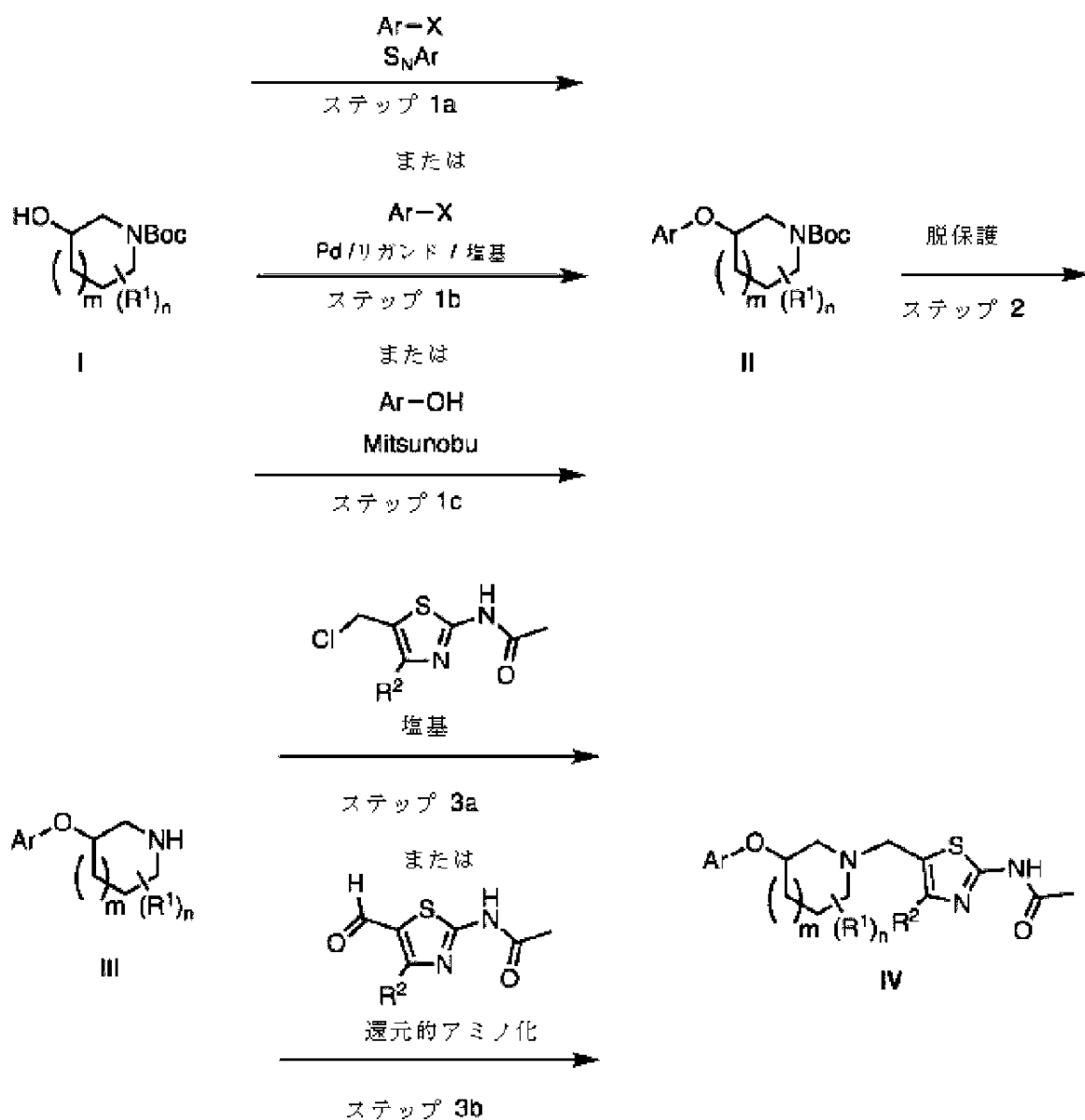
20

30

40

50

【化 3 9】



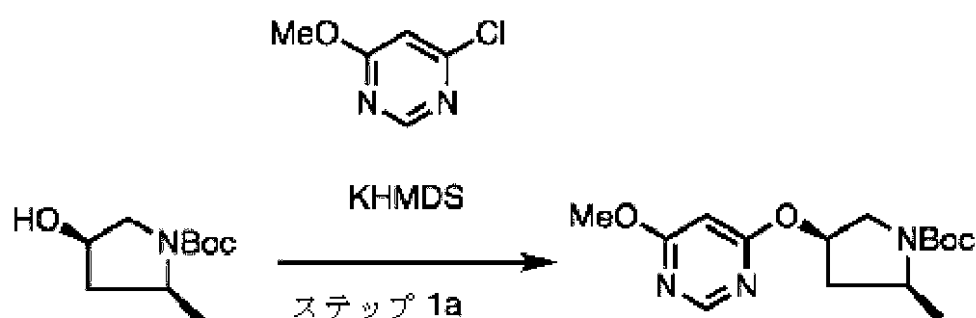
【0 1 1 0】

一般の手順

【0 1 1 1】

中間体 1

【化 4 0】



tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ((6-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート : tert-ブチル (2S, 4R)

−4−ヒドロキシ−2−メチルピロリジン−1−カルボキシレート (5.00 g、24.8 mmol) 及び 4−クロロ−6−メトキシピリジン (3.95 g、27.3 mmol) の THF (125 mL) 溶液に、0℃で、KHMD S 溶液 (1.0 M の THF 溶液、27.3 mL) を 10 分間かけて加えた。この混合物を室温まで加温し、3 時間攪拌した。その混合物に、10 mL の飽和 NH₄Cl (水溶液) を加え、続いてその混合物を真空中で濃縮した。その残渣を EtOAc に溶解し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を、SiO₂ で精製し (0~70% EtOAc / ヘプタン)、表題化合物を得た (6.36 g、収率 82%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 310. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.47–5.55 (m, 1H), 3.98–4.13 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (br s, 1H), 3.45–3.65 (m, 1H), 2.28–2.46 (m, 1H), 1.90 (br d, J=14.04 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (br d, J=6.10 Hz, 3H)。

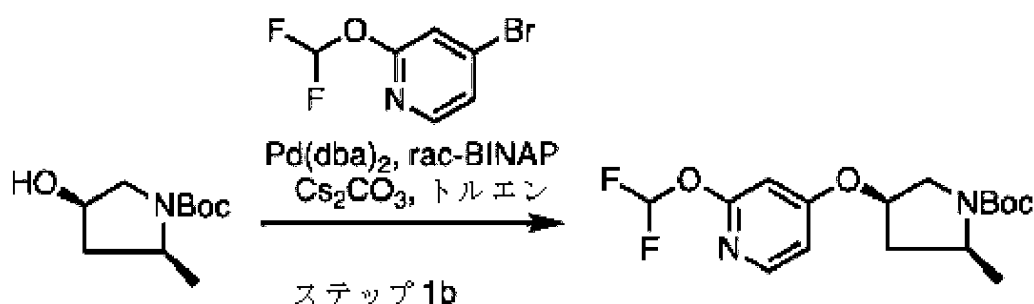
または

tert-ブチル (2S, 4R)−4−ヒドロキシ−2−メチル−ピロリジン−1−カルボキシレート (150.00 g、745.3 mmol) を、60%水素化ナトリウム (44.7 g、1.12 mol) を含む THF (800 mL) の攪拌混合物に室温で加えた。その混合物を 2 時間還流した。4−クロロ−6−メトキシ−ピリジン (107.7 g、745.3 mmol) の THF (200 mL) 溶液を、その還流混合物にゆっくりと滴下した。還流にて 3 時間後、その反応物を冷却し、室温で終夜攪拌した。NH₄Cl (飽和) 溶液 (300 mL) を、氷浴で冷却した反応物にゆっくりと加えた。層を分離し、その水層を抽出した (THF 100 mL)。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を、35 g のバッチで、220 g の SiO₂ で精製し (5 分間 100% ヘプタン、30 分かけて 20% の 3:1 EtOAc: EtOH まで)、表題化合物を得た (125 g、収率 54%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 310. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.52 (ddd, J=5.5, 3.5, 2.1 Hz, 1H), 3.97–4.14 (m, 1H), 3.90–3.97 (m, 3H), 3.78 (br d, J=17.5 Hz, 1H), 3.56 (br s, 1H), 2.37 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 1.91 (br d, J=14.2 Hz, 1H), 1.43–1.51 (m, 9H), 1.33 (br d, J=5.2 Hz, 3H)。

[0112]

中間体 2

[化 41]



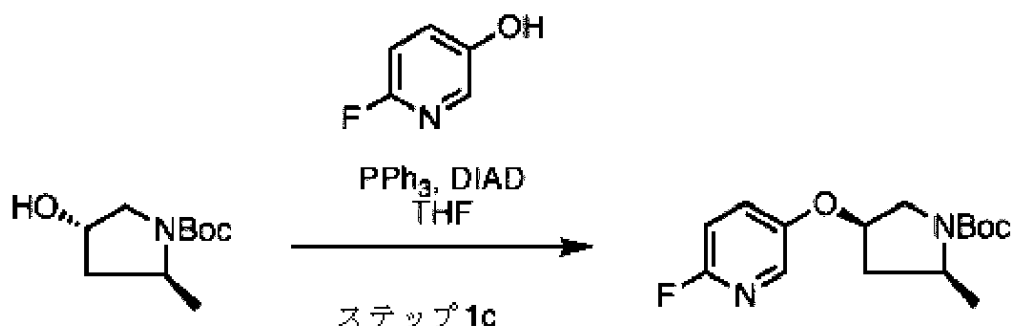
tert-ブチル (2S, 4R)−4−((2−(ジフルオロメトキシ)ピリジン−4−イル)オキシ)−2−メチルピロリジン−1−カルボキシレート: tert-ブチル (2S, 4R)−4−ヒドロキシ−2−メチルピロリジン−1−カルボキシレート (0.30 g、1.49 mmol)、4−ブromo−2−(ジフルオロメトキシ)ピリジン (0.33 mg、1.49 mmol)、Pd(dba)₂ (0.086 g、0.15 mmol)、

rac-BINAP (0.18 g、0.298 mmol)、及びCs₂CO₃ (0.97 g、2.98 mmol) のトルエン (3.75 mL) 懸濁液を、120℃まで加熱し、16時間撹拌した。その反応物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl (水溶液) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を、SiO₂で精製し (0~100% EtOAc/ヘプタン)、表題化合物を得た (0.37 g、収率72%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 345.

【0113】

中間体3

【化42】



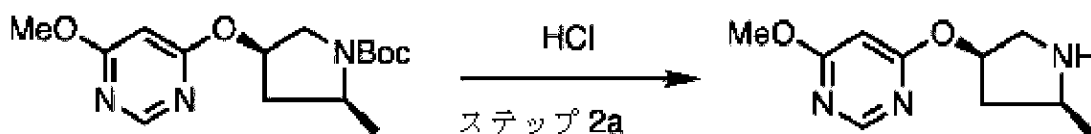
tert-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-((6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: 6-フルオロピリジン-3-オール (185 mg、1.64 mmol) 及び *tert*-ブチル (2*S*, 4*S*)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (300 mg、1.49 mmol) のTHF (15.0 mL) 溶液に、DIAD (603 mg、2.98 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (782 mg、2.98 mmol) を加えた。その混合物を60℃で2時間撹拌した。溶媒を除去し、その残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフ溶出 (石油エーテル/EtOAc=3/1) により精製し、表題化合物を得た (92.0 mg、収率21%)。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78–7.79 (m, 1H), 7.27–7.31 (m, 1H), 6.87 (dd, *J*=8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.82–4.84 (m, 1H), 4.03–4.09 (m, 1H), 3.75–3.76 (m, 1H), 3.62–3.64 (m, 1H), 2.33–2.36 (m, 1H), 1.93–1.96 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

【0114】

中間体4

調製1

【化43】

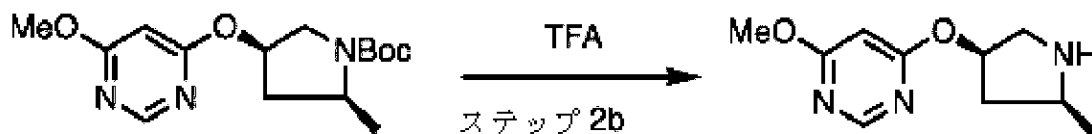


4-メトキシ-6-((3*R*, 5*S*)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)ピリミジン塩酸塩: 塩化アセチル (14.1 mL、197 mmol) を、10分間かけてMeOH (100 mL) に0℃で滴下し、その混合物をさらに20分間撹拌した。この0℃の無水HCl溶液に、*tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (6.09 g、19.69 mmol) のMeOH (30 mL) 溶液を滴下した。得られた混合物を室温まで加温し、さらに2時間撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、表題化合物を得た (4.84 g、収率99%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 210. ¹H NMR:

(500 MHz, メタノール- d_4) δ 8.56 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.70–5.78 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.83–3.92 (m, 1H), 3.66–3.72 (m, 1H), 3.57–3.63 (m, 1H), 2.81 (ddd, $J=6.71, 7.94, 14.65$ Hz, 1H), 1.97 (dddd, $J=1.22, 3.66, 7.94, 14.65$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J=6.71$ Hz, 3H).

調製2

【化44】



4-メトキシ-6-((3R,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)ピリミジントリフルオロ酢酸塩: tert-ブチル(2S,4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート(868 mg、2.81 mmol)の CH_2Cl_2 (10 mL)溶液に、TFA(2.15 mL、28.1 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した。その混合物を濃縮し、EtOAcと共蒸発させ、表題化合物を得た(1.65 g、約3当量のTFAを含む)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ 210. ^1H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.43 (d, $J=1.00$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=1.00$ Hz, 1H), 5.69 (dddd, $J=2.13, 3.51, 5.62, 6.81$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74–3.89 (m, 1H), 3.49–3.69 (m, 2H), 2.77 (ddd, $J=6.78, 7.97, 14.62$ Hz, 1H), 1.85–2.01 (m, 1H), 1.49 (d, $J=6.78$ Hz, 3H).

または

TFA(230 g、2.02 mol、154.4 mL)を、氷浴で冷却したtert-ブチル(2S,4R)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート(61.7 g、199.5 mmol)のDCM(154 mL)溶液にゆっくりと加えた。この反応物を室温まで加温した。2時間後、その混合物を真空中で濃縮した。その残渣を水(80 mL)で希釈し、その混合物を氷浴で冷却した。この混合物に、50% NaOH水溶液(約20 mL)を滴下し、内部温度を30°C未満に維持すると同時に、その混合物を最終pH約11にした。その混合物をDCMで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を得た(45 g、収率100%)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ 210. ^1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 6.04 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 5.47 (dtd, $J=6.8, 3.4, 3.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.24–3.32 (m, 2H), 3.14 (dd, $J=13.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.47 (dt, $J=14.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.50–1.61 (m, 1H), 1.32 (d, $J=6.4$ Hz, 4H).

【0115】

実施例1-1

10

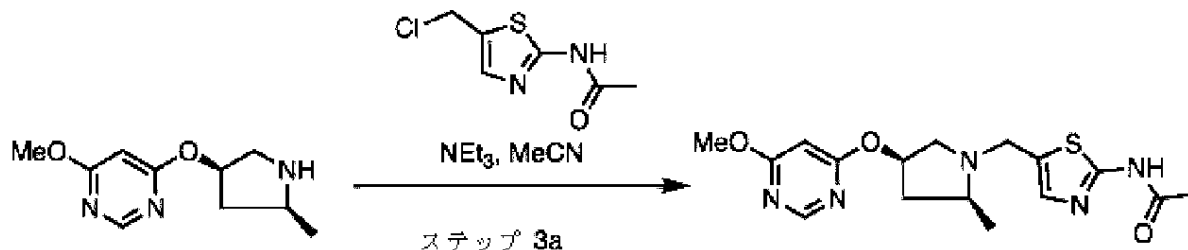
20

30

40

50

【化 4 5】

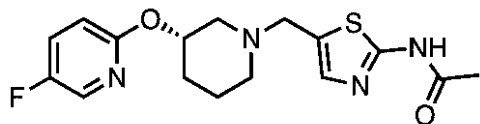


N-((5-((2S,4R)-4-((6-methoxypyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methylthiazol-5-carboxamido)methylthiazol-2-yl)acetamide: 4-methoxy-6-((3R,5S)-5-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)pyrimidine hydrochloride (9.26 g, 37.7 mmol) and N-[5-(chloromethyl)thiazol-2-yl]acetamide (7.55 g, 39.6 mmol) in acetonitrile (95.0 mL) suspension to triethylamine (11.4 g, 113.1 mmol) and added, the mixture was heated overnight at 55°C. The reaction mixture was cooled to room temperature, the mixture was filtered, concentrated under vacuum. The residue was dissolved in EtOAc, washed with saturated NH₄Cl (aqueous solution), the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was dried with MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum. The residue was purified with SiO₂ (10~70% EtOAc: ethanol (3:1 v/v) / heptane), a white solid residue was obtained. The substance was dissolved in methanol, after cooling, a solid precipitated. The solid was filtered, the title compound was obtained (4.32 g, yield 31%). LCMS (ESI): [M+H]⁺ 364.1. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.76 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.31-5.38 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.14 (d, J=11.60 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=6.10, 11.60 Hz, 1H), 2.48-2.57 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.10 Hz, 3H).

【0116】

実施例 1-2

【化 4 6】



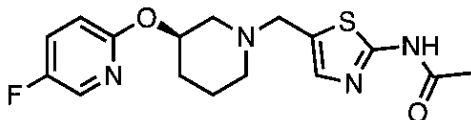
(S)-N-(5-((3-((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)pyperidin-1-yl)methylthiazol-5-carboxamido)methylthiazol-2-yl)acetamide: this title compound is, tert-butyl (S)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylate, 2,5-difluoropyridine, and N-[5-(chloromethyl)thiazol-2-yl]acetamide from, Scheme 1 and similarly prepared. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 351.1. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.55 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.05 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=3.36, 7.78, 9.00 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.66, 8.55 Hz, 1H), 5.07 (tt, J=3.97, 8.24 Hz, 1H), 3.68-3.82 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.36 (br t, J=9.16 Hz, 1H), 2.31-2.33 (m, 3H), 2.23-2.30 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.

4.5-1.56 (m, 1H).

[0117]

実施例 1-3

[化 47]

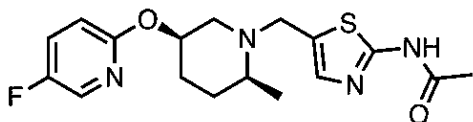


(R)-N-(5-((3-((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)propyl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル (R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、2,5-ジフルオロピリジン、及び N-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム 1 と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 351. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.50 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.05 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.36, 8.85 Hz, 1H), 5.07 (tt, J=3.97, 8.24 Hz, 1H), 3.64-3.86 (m, 2H), 2.90-3.06 (m, 1H), 2.61-2.76 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H), 1.74-1.91 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H).

[0118]

実施例 1-4

[化 48]

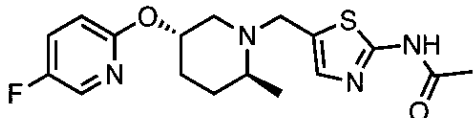


N-(5-((2S,5R)-5-((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル (2S,5R)-5-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、2,5-ジフルオロピリジン、及び N-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム 1 と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 365. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.32 (br s, 1H), 7.90 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.77 (dd, J=3.7, 9.2 Hz, 1H), 5.17-5.03 (m, 1H), 4.03-3.82 (m, 2H), 2.97 (dd, J=4.3, 12.2 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.21 (d, J=6.1 Hz, 3H).

[0119]

実施例 1-5

[化 49]



10

20

30

40

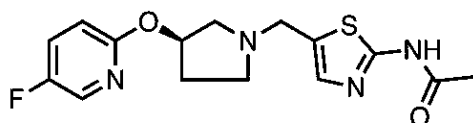
50

N- (5- ((2S, 5S) -5- ((5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピペリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 5S) -5-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、2, 5-ジフルオロピリジン、及びN- [5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル] アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 365. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.15 (br s, 1H), 7.93 (d, J=3.66 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.61 (dd, J=3.36, 8.85 Hz, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 4.00 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.89 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.17 (br dd, J=2.75, 10.68 Hz, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (t, J=10.07 Hz, 1H), 2.13-2.18 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.33-1.53 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.10 Hz, 3H).

【0120】

実施例1-6

【化50】

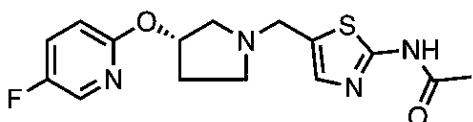


(R)-N- (5- ((3- ((5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル (R) -3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、2, 5-ジフルオロピリジン、及びN- [5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル] アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 337. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.66 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.05 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=3.05, 7.63, 8.85 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.66, 9.16 Hz, 1H), 5.32-5.43 (m, 1H), 3.71-3.98 (m, 2H), 2.96 (dd, J=6.10, 10.99 Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.78 (dd, J=2.75, 10.68 Hz, 1H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.20-2.42 (m, 4H), 1.91-2.02 (m, 1H).

【0121】

実施例1-7

【化51】



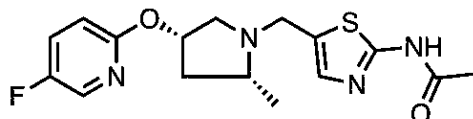
(S)-N- (5- ((3- ((5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル (S) -3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、2, 5-ジフルオロピリジン、及びN- [5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル] アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 337. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.66 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.05 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=3.05, 7.94, 9.16

Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.68 (dd, J=3.66, 9.16 Hz, 1H), 5.32-5.43 (m, 1H), 3.77-3.92 (m, 2H), 2.96 (dd, J=6.10, 10.38 Hz, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.78 (dd, J=2.75, 10.68 Hz, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.26-2.39 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 1H).

【0122】

実施例 1-8

【化52】

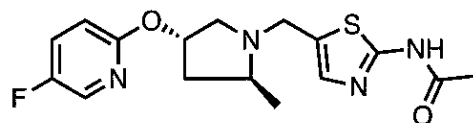


N-(5-((2R,4S)-4-((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2R,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2,5-ジフルオロピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 351. ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.57 (br s, 1H), 7.92 (d, J=3.05 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.71 (dd, J=3.66, 9.16 Hz, 1H), 5.22-5.29 (m, 1H), 4.13 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.60 (d, J=14.04 Hz, 1H), 3.14 (d, J=10.99 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=6.41, 11.29 Hz, 1H), 2.47-2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.10 Hz, 3H).

【0123】

実施例 1-9

【化53】

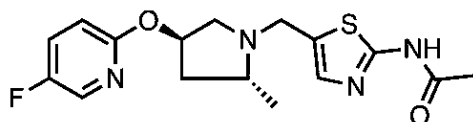


N-(5-((2S,4S)-4-((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2,5-ジフルオロピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 351. ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.04 (br s, 1H), 7.93 (d, J=3.05 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.63 (dd, J=3.66, 9.16 Hz, 1H), 5.22-5.33 (m, 1H), 4.11 (dd, J=1.22, 14.04 Hz, 1H), 3.55-3.67 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.40 (dd, J=4.58, 10.68 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (ddd, J=1.83, 6.26, 13.89 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J=7.63, 9.92, 13.58 Hz, 1H), 1.20 (d, J=6.10 Hz, 3H).

【0124】

実施例 1-10

【化 5 4】

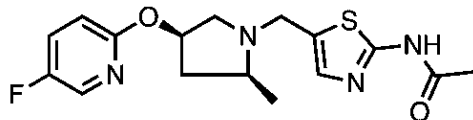


N-((5-((2R,4R)-4-((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2,5-ジフルオロピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 351. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.14 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.05 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.63 (dd, J=3.66, 9.16 Hz, 1H), 5.15-5.38 (m, 1H), 4.02-4.25 (m, 1H), 3.46-3.78 (m, 2H), 2.73-3.08 (m, 1H), 2.40 (dd, J=4.27, 10.38 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.10 Hz, 3H).

【0125】

実施例 1-11

【化 5 5】

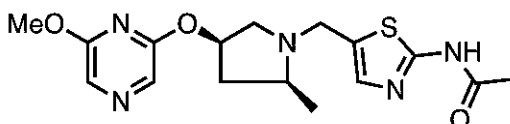


N-(5-((2S,4R)-4-((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2,5-ジフルオロピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 351. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.07 (s, 1H), 7.92 (d, J=3.05 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.71 (dd, J=3.66, 9.16 Hz, 1H), 5.23-5.28 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 1H), 3.59 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.14 (d, J=10.99 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=6.41, 11.29 Hz, 1H), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.49 Hz, 3H).

【0126】

実施例 1-12

【化 5 6】



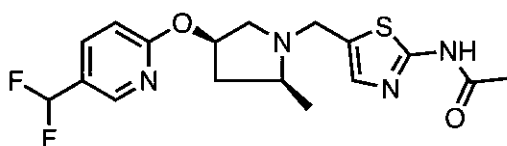
N-(5-((2S,4R)-4-((6-methoxypyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide

－2－メチルピロリジン－1－イル）メチル）チアゾール－2－イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（2S, 4R）－4－ヒドロキシ－2－メチルピロリジン－1－カルボキシレート、2－クロロ－6－メトキシピラジン、及びN－〔5－（クロロメチル）チアゾール－2－イル〕アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H] 364. ¹HNMR：（500 MHz, CDCl₃）δ 11.68（br s, 1H）, 7.78（s, 1H）, 7.76（s, 1H）, 7.23（s, 1H）, 5.22－5.33（m, 1H）, 4.12－4.17（m, 1H）, 3.90（s, 3H）, 3.61（d, J=14.04 Hz, 1H）, 3.19（d, J=10.99 Hz, 1H）, 2.65（dd, J=6.10, 10.99 Hz, 1H）, 2.52－2.60（m, 2H）, 2.31（s, 3H）, 1.68－1.77（m, 1H）, 1.27（d, J=5.49 Hz, 3H）.

【0127】

実施例1－13

【化57】

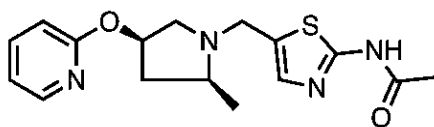


N－（5－（（（2S, 4R）－4－（（5－（ジフルオロメチル）ピリジン－2－イル）オキシ）－2－メチルピロリジン－1－イル）メチル）チアゾール－2－イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（2S, 4R）－4－ヒドロキシ－2－メチルピロリジン－1－カルボキシレート、2－クロロ－5－（ジフルオロメチル）ピリジン、及びN－〔5－（クロロメチル）チアゾール－2－イル〕アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H] 383. ¹HNMR：（500 MHz, CDCl₃）δ 11.87（br s, 1H）, 8.19－8.23（m, 1H）, 7.69（dd, J=2.44, 8.55 Hz, 1H）, 7.22（s, 1H）, 6.82（d, J=9.16 Hz, 1H）, 6.61（t, J=5.6.20 Hz, 1H）, 5.34－5.40（m, 1H）, 4.14（d, J=13.43 Hz, 1H）, 3.59（d, J=14.65 Hz, 1H）, 3.15（d, J=10.99 Hz, 1H）, 2.63（dd, J=6.41, 11.29 Hz, 1H）, 2.50－2.59（m, 2H）, 2.31（s, 3H）, 1.66－1.75（m, 1H）, 1.27（d, J=6.10 Hz, 3H）.

【0128】

実施例1－14

【化58】



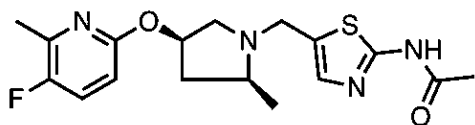
N－（5－（（（2S, 4R）－2－メチル－4－（ピリジン－2－イルオキシ）ピロリジン－1－イル）メチル）チアゾール－2－イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（2S, 4R）－4－ヒドロキシ－2－メチルピロリジン－1－カルボキシレート、2－フルオロピリジン、及びN－〔5－（クロロメチル）チアゾール－2－イル〕アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H] 333. ¹HNMR：（500 MHz, CDCl₃）δ 11.85（br s, 1H）, 8.06－8.12（m, 1H）, 7.47－7.57（m, 1H）, 7.22（s, 1H）, 6.78－6.86（m, 1H）, 6.71－6.76（m,

1 H), 5.28–5.40 (m, 1 H), 4.09–4.18 (m, 1 H), 3.61 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J=11.60$ Hz, 1 H), 2.64 (dd, $J=6.71, 10.99$ Hz, 1 H), 2.50–2.58 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.66–1.74 (m, 1 H), 1.26 (d, $J=5.49$ Hz, 3 H).

【0129】

実施例 1–15

【化 59】



10

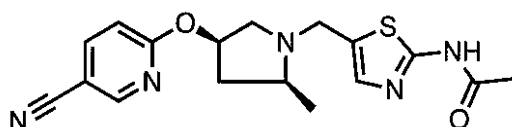
N-(5-((2S,4R)-4-((5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、6-クロロ-3-フルオロ-2-メチルピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 365. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ 12.10 (br s, 1 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.20 (t, $J=8.37$ Hz, 1 H), 6.51 (dd, $J=2.75, 8.85$ Hz, 1 H), 5.25–5.32 (m, 1 H), 4.14 (br d, $J=14.04$ Hz, 1 H), 3.55–3.67 (m, 1 H), 3.13 (br d, $J=10.99$ Hz, 1 H), 2.57–2.69 (m, 1 H), 2.49–2.56 (m, 2 H), 2.35 (d, $J=3.05$ Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.63–1.74 (m, 1 H), 1.24–1.29 (m, 3 H).

20

【0130】

実施例 1–16

【化 60】



30

N-(5-((2S,4R)-4-((5-cyano-6-methylpyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、6-フルオロニコチノニトリル、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 358. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ 11.82 (br s, 1 H), 8.42 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H), 7.68–7.78 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.82 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H), 5.32–5.43 (m, 1 H), 4.07–4.19 (m, 1 H), 3.58 (d, $J=14.04$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J=10.99$ Hz, 1 H), 2.49–2.67 (m, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.65–1.74 (m, 1 H), 1.26 (d, $J=5.49$ Hz, 3 H).

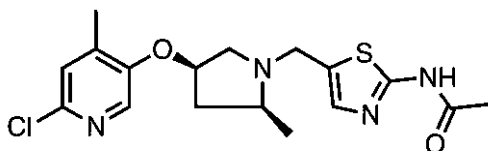
40

【0131】

実施例 1–17

50

【化 6 1】

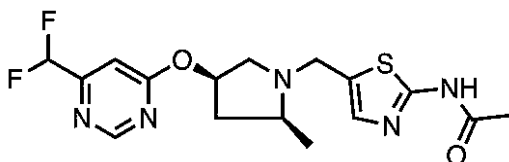


N-((5-((2S,4R)-4-((6-chloro-4-methylpyridin-3-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-5-フルオロ-4-メチルピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 381. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.50 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.67-4.77 (m, 1H), 4.12 (d, J=14.04 Hz, 1H), 3.57 (br d, J=14.04 Hz, 1H), 3.18 (d, J=10.99 Hz, 1H), 2.49-2.66 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.74 (ddd, J=3.97, 8.70, 12.97 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.10 Hz, 3H).

【0132】

実施例1-18

【化 6 2】

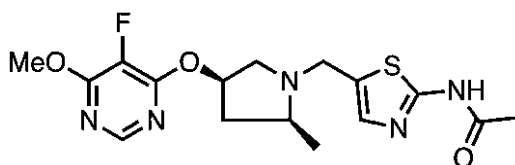


N-(5-((2S,4R)-4-((6-(difluoromethyl)pyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)ピリミジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 384. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.98 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.47 (t, J=5.55 Hz, 1H), 5.37-5.49 (m, 1H), 4.14 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.58 (d, J=14.04 Hz, 1H), 3.16 (d, J=11.60 Hz, 1H), 2.50-2.73 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.27 (d, J=5.49 Hz, 3H).

【0133】

実施例1-19

【化 6 3】



10

20

30

40

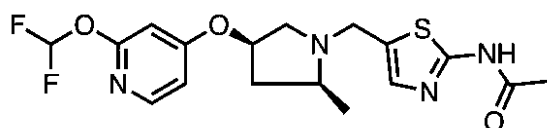
50

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-5-フルオロ-6-メトキシピリミジン、及びN- [5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル] アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 382. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.07 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.31-5.41 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.60 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.19 (d, J=10.99 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=6.41, 11.29 Hz, 1H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.10 Hz, 3H).

【0134】

実施例1-20

【化64】

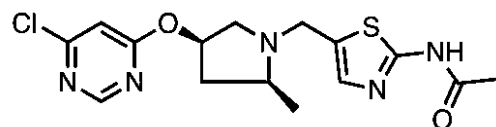


N- (5- (((2S, 4R) -4- ((2- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-ブromo-2- (ジフルオロメトキシ) ピリジン、及びN- [5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル] アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 399. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.38 (br s, 1H), 7.95 (d, J=5.49 Hz, 1H), 7.44 (t, J=72.64 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.58-6.61 (m, 1H), 6.22 (d, J=2.44 Hz, 1H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.61 (d, J=14.04 Hz, 1H), 3.18 (d, J=10.99 Hz, 1H), 2.49-2.68 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.49 Hz, 3H).

【0135】

実施例1-21

【化65】

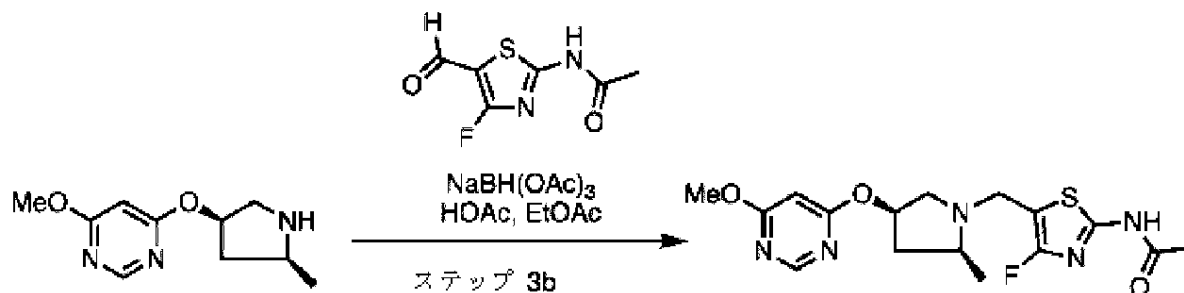


N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6-クロロピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2, 4-ジクロロピリジン、及びN- [5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル] アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 368. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.13 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.77 (d, J=1.22 Hz, 1H), 5.30-5.48 (m, 1H), 4.

1.3 (d, $J=14.04$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J=14.04$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J=10.99$ Hz, 1H), 2.47–2.73 (m, 3H), 1.66–1.72 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.10$ Hz, 3H).
【0136】

実施例 1–22

【化 6 6】



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：粗製 4-メトキシ-6-[(3R,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]オキシ-ピリミジントリフルオロ酢酸塩 (1.65 g、2.81 mmol、中間体 3、調製 2) 及び N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミド (429 mg、2.28 mmol、WO2018/140299A1 に記載の文献手順に従って調製) の混合物を含む EtOAc (20 mL) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.19 mL、6.84 mmol) を加えた。この混合物を 50℃ まで 5 分間加熱し、その後室温まで冷却した。その混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.45 g、6.84 mmol) を加えた。この混合物を 50℃ まで 1 時間加熱し、その後室温まで冷却した。その混合物に、飽和 NaHCO₃ (水溶液) 及び EtOAc を加えた。その水層を取り出し、EtOAc で逆抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をヘプタン/EtOAc と練和し、ピンク色の固体を得た (329 mg)。その母液を真空中で濃縮し、残渣を SiO₂ で精製し (50% EtOAc/ヘプタン)、黄色固体を得た (98 mg)。その固形物 (427 mg) を MeOH (30 mL) に溶解し、木炭で処理した。その懸濁液をセライトで濾過し、溶離液を真空中で濃縮し、表題化合物を得た (402 mg、収率 46%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 382. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.21–5.47 (m, 1H), 3.85–4.03 (m, 4H), 3.55 (d, $J=14.56$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=11.29$ Hz, 1H), 2.47–2.73 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.52–1.72 (m, 1H), 1.23 (d, $J=5.52$ Hz, 3H)。

または

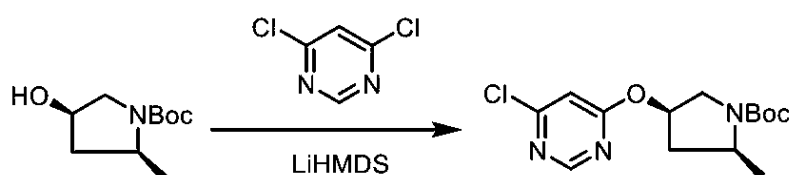
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (100.3 g、473.1 mmol) を、4-メトキシ-6-[(3R,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]オキシ-ピリミジン (33 g、158 mmol) 及び酢酸 (18.9 g、315 mmol、18.0 mL) の混合物を含む EtOAc (743 mL) に 40℃ で加えた。5 分後、N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミド (30.7 g、163 mmol) を、その混合物に加えた。40℃ で 2 時間後、この混合物を室温まで冷却し、終夜攪拌した。1 N の HCl 溶液 (315 mL) をゆっくりとこの反応物に加えた。水層を分離し、有機層をさらなる 1 N の HCl (150 mL) で抽出した。合わせた HCl 層を、氷浴で冷却しながら 50% NaOH で処理して最終 pH 約 11 にした。その混

化合物をDCMで抽出し、有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をMeOHと練和し、ピンク色の固体を得た。その固体を、2つのバッチでSiO₂ (220g、20%→60%ヘプタン／(3:1EtOAc:EtOH 2%NH₄OH))により精製し、表題化合物を得た(29g、収率48%)。LCMS (ESI): [M+H] 382. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.16 (br s, 1H), 8.36–8.41 (m, 1H), 6.04–6.08 (m, 1H), 5.28–5.39 (m, 1H), 3.98 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.89–3.94 (m, 3H), 3.64 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.16 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, J=11.1, 6.1 Hz, 1H), 2.48–2.57 (m, 2H), 2.29–2.34 (m, 3H), 1.60–1.72 (m, 2H), 1.20–1.29 (m, 4H). ¹⁹F NMR: (471 MHz, CDCl₃) δ -116 (s, 1F).

【0137】

中間体5

【化67】

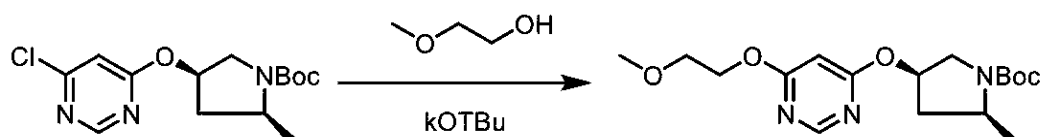


tert-ブチル(2S, 4R)-4-((6-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート(40g、198.75mmol)を含むTHF(100mL)を入れた1Lの丸底フラスコに、LiHMDS溶液(1M、198.75mL)を室温に加え、その混合物を60℃まで加温し、30分間撹拌した。その反応物を0℃まで冷却し、4,6-ジクロロピリミジン(29.61g、198.75mmol)を加え、60℃で2時間、その後室温で16時間撹拌した。この混合物を室温にてNH₄Cl(飽和)でクエンチし、EtOAcで希釈し、層を分離した。その水相をEtOAcで抽出し(2X)、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカに吸着させ、EtOAc/ヘプタンの勾配(0→20→100%)で精製し、表題化合物を得た(35.5g、113.3mmol、収率57%)。LCMS (ESI): [M+H] 313.1. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.58 (tt, J=5.5, 2.1 Hz, 1H), 3.95–4.14 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.57 (br s, 1H), 2.36–2.45 (m, 1H), 1.92 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.43–1.49 (m, 9H), 1.33 ppm (br d, J=6.1 Hz, 3H).

【0138】

中間体6

【化68】



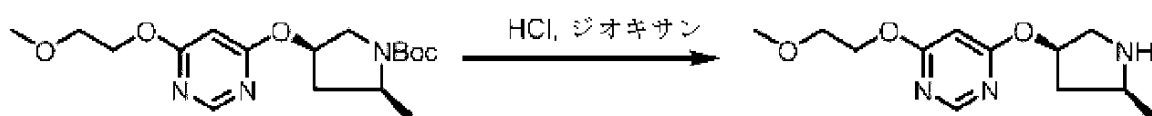
tert-ブチル(2S, 4R)-4-((6-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: 2-メトキシエタノール(6.32g、83.08mmol、6.52mL)を含むTHF(200mL)を入れた500mLの丸底フラスコに、カリウムtert-ブトキシド(9.32g、

83.08 mmol) を室温に加え、その混合物を60℃で30分間攪拌した。その混合物を0℃まで冷却し、tert-ブチル (2S, 4R) -4-(6-クロロピリミジン-4-イル) オキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (23.70 g、75.53 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、続いてEtOAc及びブラインを加えた。層を分離し、その水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。その残渣を、シリカゲルにて、EtOAc/ヘプタン (0→50%) の勾配により精製し、表題化合物を得た (16.5 g、46.7 mmol、収率62%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 354.2. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.48-5.53 (m, 1H), 4.48-4.51 (m, 2H), 3.97-4.07 (m, 1H), 3.68-3.79 (m, 3H), 3.50-3.63 (m, 1H), 3.42-3.44 (m, 3H), 2.37 (br s, 1H), 1.90 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.24-1.36 (m, 5H), 0.86-0.90 ppm (m, 1H).

【0139】

中間体7

【化69】

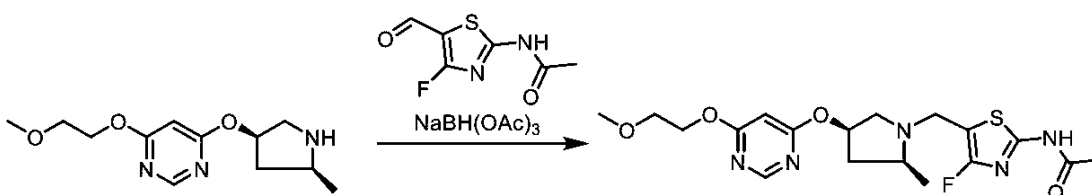


4-(2-メトキシエトキシ)-6-(((3R,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)ピリミジン: tert-ブチル (2S, 4R) -4-[6-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-イル] オキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (28.58 g、80.87 mmol) を含むDCMを入れた2 Lの丸底フラスコを0℃まで冷却した。続いて、塩化水素溶液 (4 Mのジオキサン溶液、202.18 mL) を加えた。反応終了後、その混合物を濃縮し、水で希釈し、50% NaOHでpHを約11に調整した。その混合物をEtOAcで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た (19.21 g、75.84 mmol、収率93%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 254.1. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.40 (dddd, J=6.8, 5.1, 3.4, 1.2 Hz, 1H), 4.47-4.51 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.42-3.43 (m, 3H), 3.22 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 2.42 (dt, J=14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.69 (br s, 2H), 1.45 (dddd, J=14.0, 7.9, 3.1, 1.2 Hz, 1H), 1.27 ppm (d, J=6.7 Hz, 3H).

【0140】

実施例1-23

【化70】



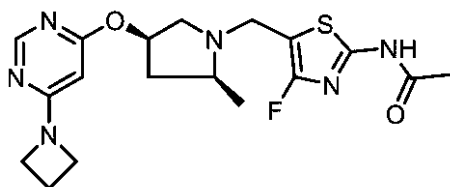
N-(4-フルオロ-5-(((2S, 4R) -4-((6-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾ

ール-2-イル) アセトアミド: トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (48.22 g、227.52 mmol) を、4-(2-メトキシエトキシ)-6-[(3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル] オキシ-ピリミジン (19.21 g、75.84 mmol) 及び酢酸 (9.11 g、151.68 mmol、8.7 mL) の混合物を含む EtOAc (321.48 g、3.65 mol、357 mL) に 40℃ で加えた。5 分後、N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミド (14.70 g、78.12 mmol) をこの混合物に 40℃ で加えた。30 分後にこの反応物はピンク色に変わった。40℃ で 2 時間後、その反応物を室温まで冷却し、室温で 1 時間撹拌した。1 M の HCl を加え (泡立ちが止まるまで約 50 mL)、反応をクエンチした。有機物から水層を分離し、その有機物を 1 M の HCl 約 75 mL で抽出した。水層を回収し、50% NaOH (約 75 mL) で pH を約 11~12 に調整した。その水層を EtOAc で抽出し、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。その残渣を、シリカゲルにて、ヘプタン/[EtOAc/EtOH (3:1)] w/1% TEA (0→50→100%) の勾配により精製し、表題化合物を得た (25 g、58.76 mmol、収率 77%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 426.1. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 10.48 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.30-5.35 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.97 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.64 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.15 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=11.0, 6.1 Hz, 1H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.28-2.30 (m, 3H), 1.57-1.62 (m, 6H), 1.24 (d, J=6.1 Hz, 3H), -0.12--0.01 (m, 1H).

【0141】

実施例 1-24

【化 71】



N-(5-((2S, 4R)-4-((6-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4,6-ジクロロピリミジン、アゼチジン、及び N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、実施例 1-23 と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 407. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.12 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 4H), 4.07-4.08 (m, 1H), 3.64 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.59-2.63 (m, 3H), 2.43-2.47 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.28 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0142】

実施例 1-25

10

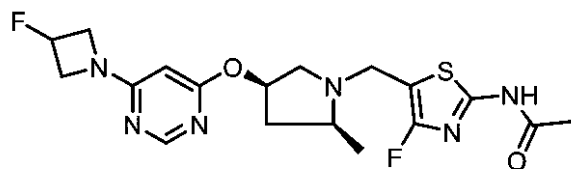
20

30

40

50

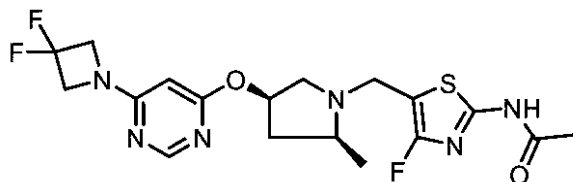
【化 7 2】



N- (4-フルオロ-5- ((2 S, 4 R) -4- ((6- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル (2 S, 4 R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4, 6-ジクロロピリミジン、3-フルオロアゼチジン及びN- (4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、実施例 1-23と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 425. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.12 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 4H), 4.07-4.08 (m, 1H), 3.64 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.59-2.63 (m, 3H), 2.43-2.47 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.28 (d, J=5.5 Hz, 3H). [0143]

実施例 1-26

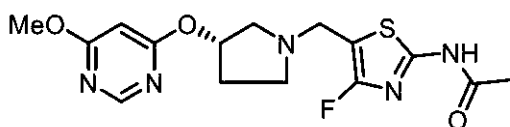
【化 7 3】



N- (5- ((2 S, 4 R) -4- ((6- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル (2 S, 4 R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4, 6-ジクロロピリミジン、3, 3-ジフルオロアゼチジン及びN- (4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、実施例 1-23と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 443. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.26-5.29 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 4H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.10-3.12 (m, 1H), 2.45-2.65 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.57-1.62 (m, 1H), 1.23 (d, J=5.5 Hz, 3H). [0144]

実施例 1-27

【化 7 4】



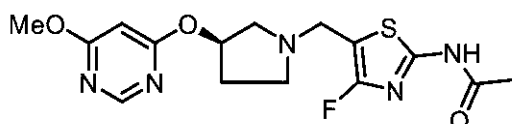
(S) -N- (4-フルオロ-5- ((3- ((6-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：この表

題化合物は、tert-ブチル (S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 368. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.42-5.47 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75-3.78 (m, 2H), 2.99-3.02 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.62-2.64 (m, 1H), 2.36-2.38 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96-1.98 (m, 1H).

【0145】

実施例1-28

【化75】

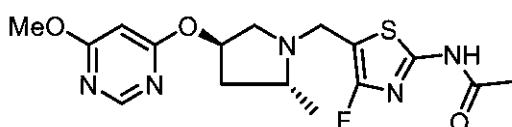


(R)-N-(4-フルオロ-5-((3-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル (R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 368. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.88-2.87 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H).

【0146】

実施例1-29

【化76】



N-(4-フルオロ-5-((2R,4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル (2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 382. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.71 (br. s, 1H), 8.39 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.33-5.35 (m, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62-3.66 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.01-2.07 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.15-1.22 (m, 3H).

【0147】

実施例1-30

10

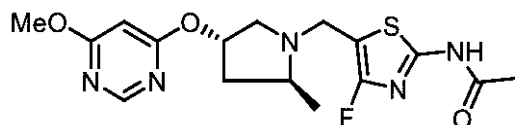
20

30

40

50

【化 77】

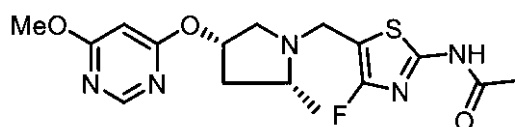


N-（4-フルオロ-5-（（（2S，4S）-4-（（6-メトキシピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、ピラジんtert-ブチル（2S，4S）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 382. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.35（d，J=0.75 Hz，1H），6.07（d，J=1.00 Hz，1H），5.28-5.37（m，1H），5.28-5.37（m，1H），3.90-4.00（m，4H），3.67（d，J=14.81 Hz，1H），3.57（dd，J=6.27，11.04 Hz，1H），2.88（td，J=6.02，10.29 Hz，1H），2.53（dd，J=4.02，11.04 Hz，1H），2.18（s，3H），2.09（ddd，J=1.76，6.02，13.80 Hz，1H），1.87（ddd，J=7.28，10.29，13.80 Hz，1H），1.20（d，J=6.27 Hz，3H）。

【0148】

実施例1-31

【化 78】

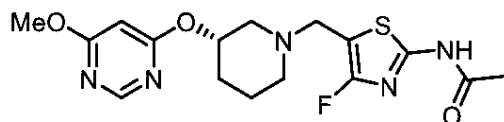


N-（4-フルオロ-5-（（（2R，4S）-4-（（6-メトキシピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（2R，4S）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 382. ¹H NMR：（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.35（s，1H），6.14（s，1H），5.31-5.33（m，1H），3.96-4.00（m，1H），3.92（s，3H），3.55-3.59（m，1H），3.13-3.16（m，1H），2.57-2.69（m，3H），2.18（s，3H），1.62-1.65（m，1H），1.25（d，J=5.6 Hz，3H）。

【0149】

実施例1-32

【化 79】



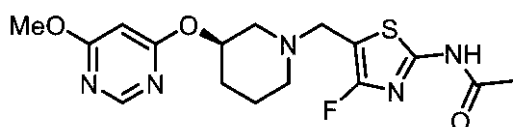
（S）-N-（4-フルオロ-5-（（3-（（6-メトキシピリミジン-4-イル）オキシ）ピペリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表

題化合物は、tert-ブチル (S) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 382. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67-3.65 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.66-2.65 (m, 1H), 2.45-2.44 (s, 1H), 2.36-2.35 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.96-1.95 (m, 1H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 2H).

【0150】

実施例1-33

【化80】

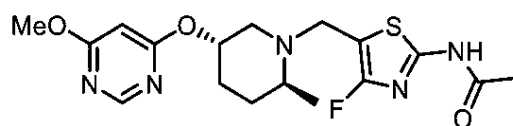


(R) - N - (4-フルオロ-5 - ((3 - ((6-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル (R) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 382. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H).

【0151】

実施例1-34

【化81】



N - (4-フルオロ-5 - (((2S, 5S) - 5 - ((6-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ) - 2-メチルピペリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 5S) - 5-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 396. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.08-5.12 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 2H), 3.17-3.19 (m, 1H), 2.39-2.40 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.83-1.86 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0152】

実施例1-35

10

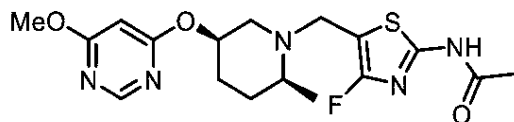
20

30

40

50

【化 8 2】

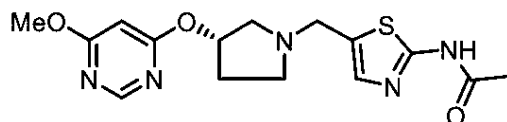


N-(4-フルオロ-5-((2S,5R)-5-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,5R)-5-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 396. ¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 10.95 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90-3.94 (m, 1H), 3.79 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.98-3.01 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.62-1.70 (m, 3H), 1.20 (d, J=6.5 Hz, 3H).

【0153】

実施例 1-36

【化 8 3】

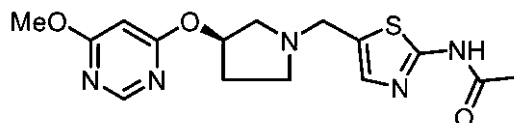


(S)-N-(5-((3-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 350. ¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.42-5.46 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80-3.88 (m, 2H), 2.95-2.98 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 1H), 2.58-2.60 (m, 1H), 2.36-2.37 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.83-1.94 (m, 1H).

【0154】

実施例 1-37

【化 8 4】



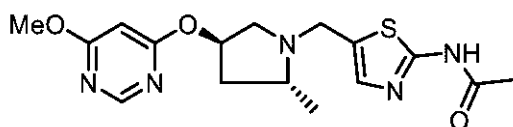
(R)-N-(5-((3-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 350. ¹H

NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.39 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.45-5.49 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H).

【0155】

実施例 1-38

【化85】

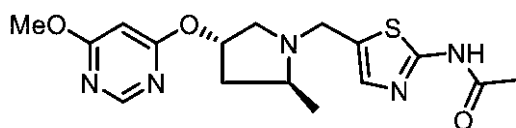


N-(5-((2R,4R)-4-((6-methoxypyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 364. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.31-5.33 (m, 1H), 4.12 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 2.46-2.49 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0156】

実施例 1-39

【化86】



N-(5-((2S,4S)-4-((6-methoxypyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 364. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.34-5.36 (m, 1H), 4.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 1H), 2.49-2.53 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.11-2.14 (m, 1H), 1.92-1.94 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0157】

実施例 1-40

10

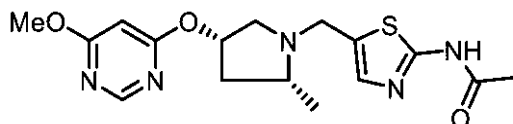
20

30

40

50

【化 8 7】

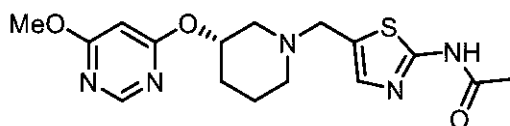


N-(5-((2R,4S)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2R,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 364. ¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.30-5.33 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.52-3.55 (m, 1H), 3.08-3.11 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.61-1.65 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0158】

実施例1-41

【化 8 8】

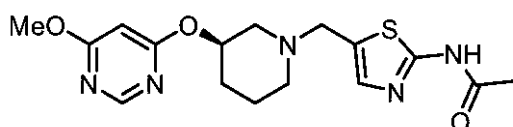


(S)-N-(5-((3-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 364. ¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.05 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.76 (m, 2H), 2.84-2.85 (m, 1H), 2.60-2.61 (m, 1H), 2.28-2.46 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 2H).

【0159】

実施例1-42

【化 8 9】



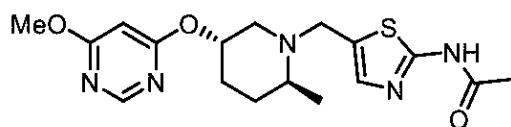
(R)-N-(5-((3-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 364. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.13-5.17 (m, 1H), 3.9

2 (s, 3H), 3.77–3.80 (m, 2H), 2.93 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.67–2.69 (m, 1H), 2.43–2.44 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.86–2.00 (m, 2H), 1.59–1.67 (m, 2H).

【0160】

実施例1-43

【化90】



10

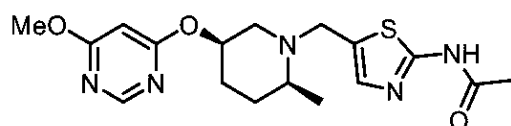
N-(5-((2S,5S)-5-((6-methoxypyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,5S)-5-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 378. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.11–5.21 (m, 1H), 4.07–4.17 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89–3.90 (m, 1H), 3.17–3.19 (m, 1H), 2.44–2.45 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17–2.18 (m, 1H), 2.01–2.02 (m, 1H), 1.87–1.88 (m, 1H), 1.48–1.52 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

20

【0161】

実施例1-44

【化91】



30

N-(5-((2S,5R)-5-((6-methoxypyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,5R)-5-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 378. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.4 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.19–5.21 (m, 1H), 3.96 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.93–2.96 (m, 1H), 2.60–2.63 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.85–1.89 (m, 1H), 1.63–1.74 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

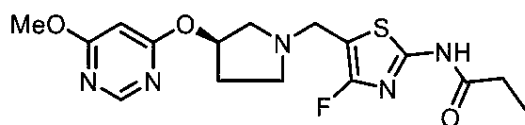
40

【0162】

実施例1-45

50

【化 9 2】

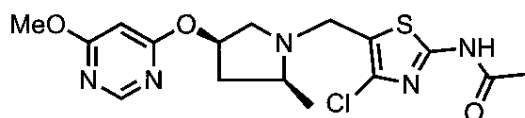


(R)-N-(4-フルオロ-5-((3-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)プロピオンアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)プロピオンアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 382. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (s, 1H), 6.13 (d, J=0.75 Hz, 1H), 5.38-5.49 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68-3.82 (m, 2H), 2.99 (dd, J=6.15, 11.17 Hz, 1H), 2.79-2.93 (m, 2H), 2.55-2.66 (m, 1H), 2.46 (q, J=7.53 Hz, 2H), 2.29-2.40 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.65 Hz, 3H).

【0163】

実施例1-46

【化 9 3】

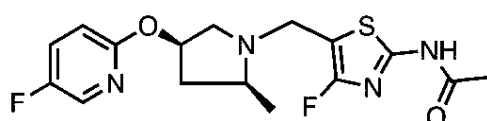


N-(4-クロロ-5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-2-メチルピリジン、及びN-(4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 398. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J=1.00 Hz, 1H), 6.13 (d, J=0.75 Hz, 1H), 5.28-5.40 (m, 1H), 4.04 (d, J=14.56 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (d, J=14.56 Hz, 1H), 3.07-3.17 (m, 1H), 2.51-2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.52 Hz, 3H).

【0164】

実施例1-47

【化 9 4】



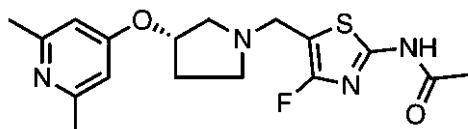
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2,5-ジフルオロピリジン、及びN-(

4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 369. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 6.77 (dd, J=9.2, 3.2 Hz, 1H), 5.21-5.24 (m, 1H), 3.96 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.56 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.10-3.13 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0165】

実施例1-48

【化95】

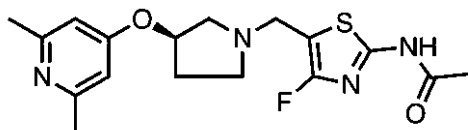


(S)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 365.0. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (br., s., 1H), 6.44 (s, 2H), 4.82-4.86 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.94-2.98 (m, 1H), 2.82-2.86 (m, 1H), 2.76-2.78 (m, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.29-2.34 (m, 4H), 1.95-2.01.

【0166】

実施例1-49

【化96】



(R)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 365.0. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (br., s., 1H), 6.43 (s, 2H), 4.82-4.83 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.84-3.01 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.63-2.64 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 1.97-2.31 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 1H).

【0167】

実施例1-50

10

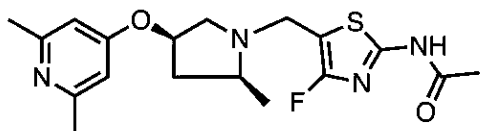
20

30

40

50

【化 97】

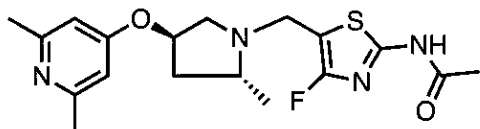


N-(5-((2S, 4R)-4-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 379.1. ¹H NMR：(400 MHz, CDCl₃) δ 10.67 (br. s., 1H), 6.45 (s, 2H), 4.71-4.73 (m, 1H), 3.96 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.53-2.65 (m, 3H), 2.50 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0168】

実施例1-51

【化 98】

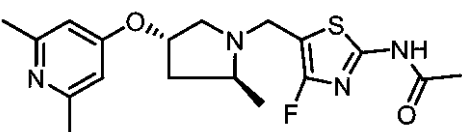


N-(5-((2R, 4R)-4-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 379.0. ¹H NMR：(400 MHz, CDCl₃) δ 10.09 (br. s., 1H), 6.39 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.75-4.79 (m, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 2.03-2.05 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.17 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。

【0169】

実施例1-52

【化 99】



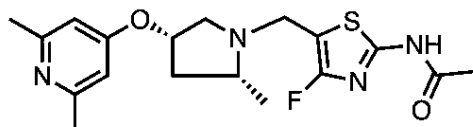
N-(5-((2S, 4S)-4-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-ブロモ-2,6-ジメチルピリジ

ン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 379. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.19 (s, 2H), 5.35-5.49 (m, 1H), 4.62-4.74 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 4.19 (br dd, J=5.14, 13.68 Hz, 1H), 3.93 (td, J=5.99, 11.86 Hz, 1H), 3.63 (br d, J=13.80 Hz, 1H), 2.54-2.72 (m, 7H), 2.22 (s, 4H), 1.56 (d, J=6.27 Hz, 3H).

【0170】

実施例1-53

【化100】

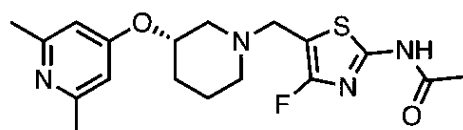


N-(5-((2R,4S)-4-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、2,6-ジメチルピリジン-4-オール、tert-ブチル(2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 379.0. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 6.58 (s, 2H), 4.83-4.89 (m, 1H), 3.97 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.58 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.12-3.13 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.23 (d, J=5.6 Hz, 3H).

【0171】

実施例1-54

【化101】



(S)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 379.1. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 6.70 (s, 2H), 4.57-4.53 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 2.97 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 6H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 3H), 1.88 (d, J=4.5 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.69-1.68 (m, 1H), 1.56 (m, 1H).

【0172】

実施例1-55

10

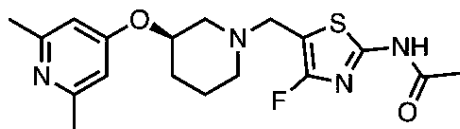
20

30

40

50

【化102】

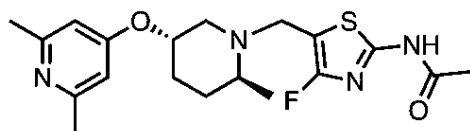


(R)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 379.1. ¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (s, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.33-2.31 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.88-1.87 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H).

【0173】

実施例1-56

【化103】

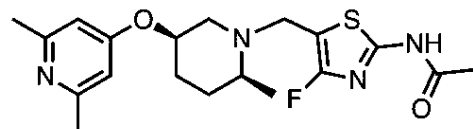


N-(5-(((2S,5S)-5-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(2S,5S)-5-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 393.1. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 6.68 (s, 2H), 4.47-4.48 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.13-3.15 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.36-2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14-2.17 (m, 2H), 1.83-1.84 (m, 1H), 1.43-1.48 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H).

【0174】

実施例1-57

【化104】



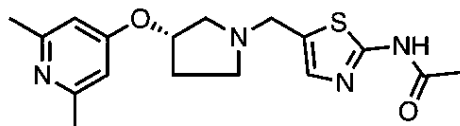
N-(5-(((2S,5R)-5-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、2,6-ジメチルピリジン-4-オール、tert-ブチル(2S,5S)-5-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキ

ーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 393.1. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 6.66 (s, 2H), 4.61–4.63 (m, 1H), 3.78 (dd, J=15.0, 12.5 Hz, 2H), 2.93–2.96 (m, 1H), 2.55–2.62 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.83–1.95 (m, 1H), 1.66–1.73 (m, 3H), 1.20 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0175】

実施例1-58

【化105】

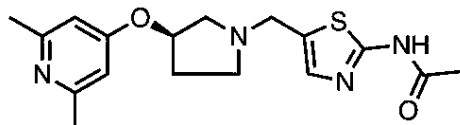


(S)-N-(5-((3-((2,6-dimethylpyridin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、4-クロロ-2,6-dimethylpyridin、tert-ブチル(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 347.1. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 11.25 (br. s., 1H), 7.16 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.75–4.79 (m, 1H), 3.73–3.81 (m, 2H), 2.94–2.98 (m, 1H), 2.71–2.77 (m, 1H), 2.65–2.68 (m, 1H), 2.56–2.62 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.21–2.26 (m, 4H), 1.88–1.95 (m, 1H).

【0176】

実施例1-59

【化106】



(R)-N-(5-((3-((2,6-dimethylpyridin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、4-クロロ-2,6-dimethylpyridin、tert-ブチル(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 347.0. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.43 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.85–4.82 (m, 1H), 3.88–3.84 (m, 2H), 3.02–3.01 (m, 1H), 3.04–3.03 (m, 1H), 2.82–2.80 (m, 1H), 2.74–2.73 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.45–2.32 (m, 4H), 2.30–1.99 (m, 1H).

【0177】

実施例1-60

10

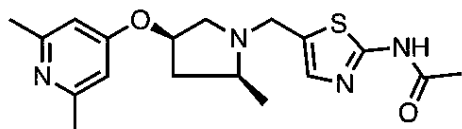
20

30

40

50

【化107】



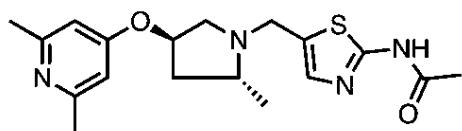
N-(5-((2S,4R)-4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
：この表題化合物は、4-ブromo-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 361. ¹HNMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.29 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.70-4.85 (m, 1H), 4.16 (dd, J=1.00, 14.06 Hz, 1H), 3.52-3.64 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 2.50-2.72 (m, 3H), 2.42 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.56-1.71 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.77 Hz, 3H).

10

【0178】

実施例1-61

【化108】



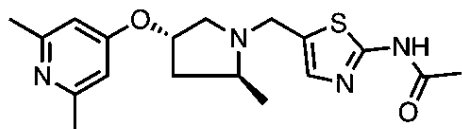
N-(5-((2R,4R)-4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
：この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 361.0. ¹HNMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 11.94 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.10-4.12 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 2H), 2.46-2.48 (m, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.40-2.43 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07-2.10 (m, 1H), 1.86-1.89 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.0 Hz, 3H).

30

【0179】

実施例1-62

【化109】



N-(5-((2S,4S)-4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
：この表題化合物は、2,6-ジメチルピリジン-4-オール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。

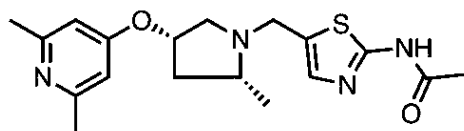
50

LCMS (ESI): [M+H] 361.0. ^1H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.86 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, J=11.5, 6.5 Hz, 1H), 2.78–2.80 (m, 1H), 2.44–2.49 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.96–2.00 (m, 1H), 1.77–1.83 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0180】

実施例 1-63

【化110】



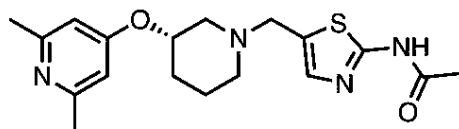
N-(5-((2R,4S)-4-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(2R,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。

LCMS (ESI): [M+H] 361.0. ^1H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.30 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.88–4.94 (m, 1H), 4.15–4.18 (m, 1H), 3.58–3.61 (m, 1H), 3.11–3.13 (m, 1H), 2.61–2.68 (m, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.60–1.63 (m, 1H), 1.27 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0181】

実施例 1-64

【化111】



(S)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。

LCMS (ESI): [M+H] 361.0. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.02 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.44–4.41 (m, 1H), 3.78–3.70 (m, 2H), 3.03 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.78 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.46–2.44 (m, 6H), 2.30–2.28 (m, 3H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.05 (d, J=9.5 Hz, 1H), 1.84–1.82 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.46 (m, 1H).

【0182】

実施例 1-65

10

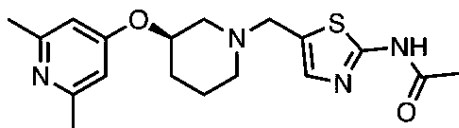
20

30

40

50

【化 1 1 2】

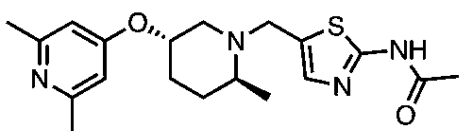


(R)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 361.0. ¹H NMR：(400 MHz, CDCl₃) δ 11.01 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.44-4.46 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 2H), 2.94-2.96 (m, 1H), 2.74-2.76 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.51-1.68 (m, 2H)。

【0 1 8 3】

実施例 1-66

【化 1 1 3】

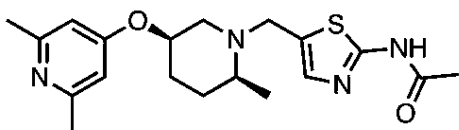


N-(5-((2S,5S)-5-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン、tert-ブチル(2S,5S)-5-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 375.1. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.23 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.13-3.15 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.33-2.34 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13-2.14 (m, 1H), 2.01-2.07 (m, 1H), 1.83-1.86 (m, 1H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.24 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【0 1 8 4】

実施例 1-67

【化 1 1 4】



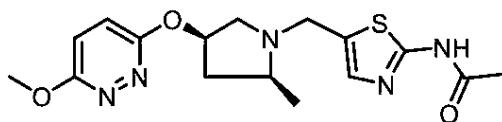
N-(5-((2S,5R)-5-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、2,6-ジメチルピリジン-4-オール、tert-ブチル(2S,5S)-5-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。

LCMS (ESI): [M+H] 375.1. ^1H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.22 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.57–4.59 (m, 1H), 3.91–3.95 (m, 1H), 3.79–3.85 (m, 1H), 2.87–2.90 (m, 1H), 2.65–2.67 (m, 1H), 2.53–2.58 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.83–1.92 (m, 1H), 1.68–1.80 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0185】

実施例 1-68

【化115】

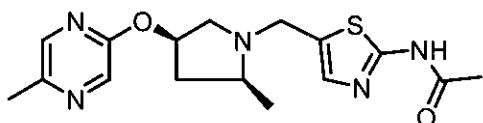


N-(5-((2S,4R)-4-((6-methoxypyridazin-3-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazole-2-carboxamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、3-クロロ-6-メトキシピリダジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 364. ^1H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.11 (s, 2H), 5.33–5.37 (m, 1H), 3.98–4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.57–3.60 (m, 1H), 3.20–3.22 (m, 1H), 2.62–2.74 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.66–1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

【0186】

実施例 1-69

【化116】



N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-((5-methylpyridazin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazole-2-carboxamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-5-メチルピラジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 348. ^1H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.27–5.30 (m, 1H), 4.13–4.15 (m, 1H), 3.54–3.57 (m, 1H), 3.09–3.12 (m, 1H), 2.57–2.66 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.64–1.67 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0187】

実施例 1-70

10

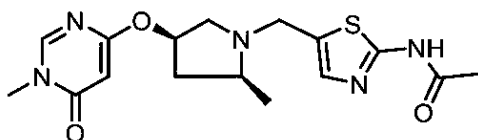
20

30

40

50

【化117】

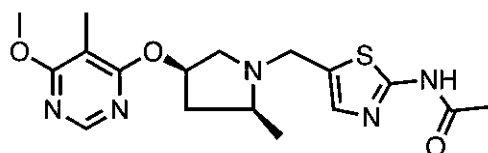


N-(5-((2S, 4R)-2-methyl-4-((1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate、6-クロロ-3-methylpyrimidin-4(3H)-オン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]
363.1. ¹HNMR：(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.95 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.99 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.37-2.49 (m, 3H), 2.07-2.13 (m, 4H), 1.45 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.14 (d, J=6.1 Hz, 4H), 0.01-0.05 (m, 1H)。

【0188】

実施例1-71

【化118】

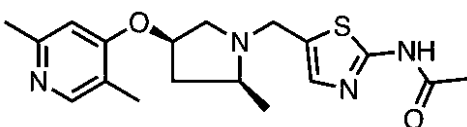


N-(5-((2S, 4R)-4-((6-methoxy-5-methylpyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate、4-クロロ-6-methoxy-5-methylpyrimidin-4(3H)-オン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]
378.1. ¹HNMR：(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.53 (br s, 1H), 4.77 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 4.52 (br dd, J=13.7, 5.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.60-3.79 (m, 2H), 2.82 (dt, J=14.2, 7.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.38-1.48 (m, 4H)。

【0189】

実施例1-72

【化119】



N-(5-((2S, 4R)-4-((2,5-dimethylpyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)アセトアミド

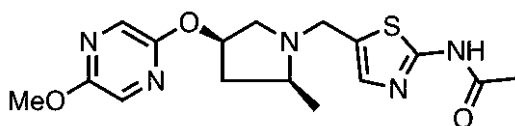
：この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-2, 5-ジメチルピリジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 361. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.00 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.90-4.91 (m, 1H), 4.15 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.61 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.14 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.62-2.73 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.6 Hz, 3H)。

10

【0190】

実施例1-73

【化120】



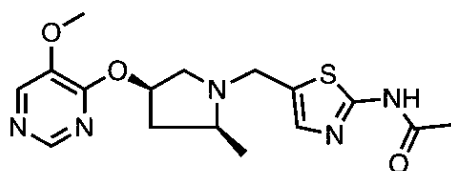
N-(5-((2S, 4R)-4-((5-メトキシピラジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-5-メトキシピラジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 364. ¹H NMR：(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85-7.86 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.01-4.04 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 2.39-2.44 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.47-1.52 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

20

【0191】

実施例1-74

【化121】



30

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-((5-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-5-メトキシピリミジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 364. ¹H NMR：(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.95 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.29-5.36 (m, 1H), 4.03 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.47 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 2.95 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.51-2.65 (m, 3H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 4H), 1.52 (ddd, J=13.3, 9.3, 4

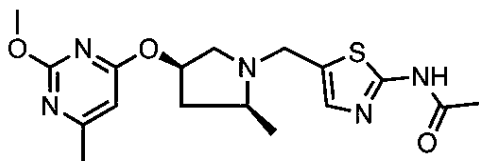
40

50

. 3 H z , 1 H) , 1 . 2 3 (s , 1 H) , 1 . 1 5 (d , J = 6 . 1 H z , 4 H) .
【 0 1 9 2 】

実施例 1 - 7 5

【 化 1 2 2 】

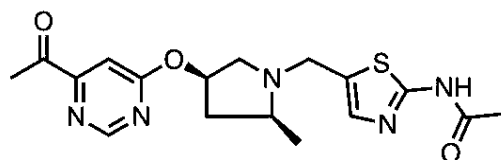


N - (5 - (((2 S , 4 R) - 4 - ((2 - メ ト キ シ - 6 - メ チ ル ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) オ キ シ) - 2 - メ チ ル ピ ロ リ ジ ン - 1 - イ ル) メ チ ル) チ ア ゾ ール - 2 - イ ル) アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシ-2-メチルピリミジン、及びN- [5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル] アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 378. 1. ¹H NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.44-5.60 (m, 2H), 4.75 (br d, J=13.4 Hz, 2H), 4.49 (br dd, J=13.1, 4.6 Hz, 2H), 3.45-3.68 (m, 3H), 2.83 (dt, J=14.6, 7.3 Hz, 2H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.44 (s, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.40 (br d, J=6.7 Hz, 3H) .

【 0 1 9 3 】

実施例 1 - 7 6

【 化 1 2 3 】



N - (5 - (((2 S , 4 R) - 4 - ((6 - ア セ チ ル ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) オ キ シ) - 2 - メ チ ル ピ ロ リ ジ ン - 1 - イ ル) メ チ ル) - 4 - フ ル オ ロ チ ア ゾ ール - 2 - イ ル) アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、1- (6-クロロピリミジン-4-イル) エタノン、及びN- [5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル] アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 376. 1. ¹H NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27-12.45 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.67 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.35-4.48 (m, 2H), 3.12 (br s, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 3H), 2.16 (br s, 3H), 1.90 (br s, 2H), 1.36 (br d, J=6.1 Hz, 3H) .

【 0 1 9 4 】

実施例 1 - 7 7

10

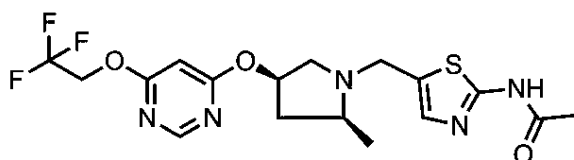
20

30

40

50

【化124】

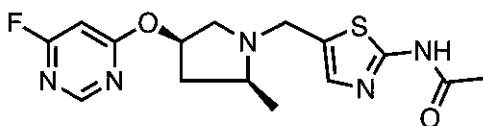


N-(4-(2,2,2-フルオロエトキシ)-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2,2,2-トリフルオロエタノール、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 432. ¹HNMR：(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 6.46-6.55 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.02-5.15 (m, 2H), 4.76 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 3.49-3.71 (m, 1H), 2.74-2.96 (m, 1H), 2.52-2.71 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.78-1.93 (m, 1H), 1.41 (br d, J=6.1 Hz, 4H)。

【0195】

実施例1-78

【化125】

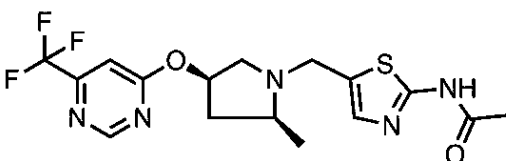


N-(5-((2S,4R)-4-((6-フルオロピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4,6-ジフルオロピリミジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 352.1. ¹HNMR：(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (br s, 1H), 8.66 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.52-5.68 (m, 1H), 4.76 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 4.42-4.62 (m, 1H), 3.50-3.82 (m, 2H), 2.87 (dt, J=14.6, 7.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.77-1.97 (m, 1H), 1.37-1.48 (m, 4H)。

【0196】

実施例1-79

【化126】



N-(5-((2S,4R)-2-メチル-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド

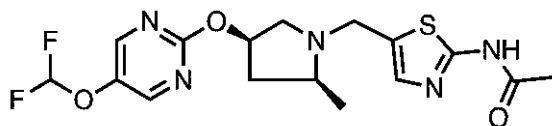
アセトアミド：この表題化合物は、*tert*-ブチル（2*S*，4*R*）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン、及び*N*-[5-（トリクロロメチル）チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[*M*+*H*] 402.1. ¹H NMR：（500 MHz，DMSO-*d*6） δ 12.26-12.37（m，1H），7.55-7.73（m，1H），7.47（s，1H），5.67（br s，2H），4.77（br d，*J*=12.8 Hz，1H），4.40-4.62（m，1H），2.81-2.95（m，2H），2.13-2.19（m，5H），2.07（s，1H），1.87-2.00（m，1H），1.44（br d，*J*=6.1 Hz，5H）。

10

【0197】

実施例1-80

【化127】



N-（5-（（（2*S*，4*R*）-4-（（5-（ジフルオロメトキシ）ピリミジン-2-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、*tert*-ブチル（2*S*，4*R*）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-5-（ジフルオロメトキシ）ピリミジン、及び*N*-[5-（クロロメチル）チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[*M*+*H*] 400.1. ¹H NMR：（500 MHz，DMSO-*d*6） δ 11.95（s，1H），8.55（s，1H），7.26（s，1H），7.19（s，1H），7.33（s，1H），5.17-5.24（m，1H），4.06（s，1H），4.03（s，1H），3.47（br d，*J*=14.0 Hz，1H），2.95（d，*J*=11.6 Hz，1H），2.52-2.62（m，3H），2.42-2.49（m，1H），2.08-2.15（m，3H），1.52（ddd，*J*=13.0，8.7，4.0 Hz，1H），1.17（d，*J*=6.1 Hz，4H）。

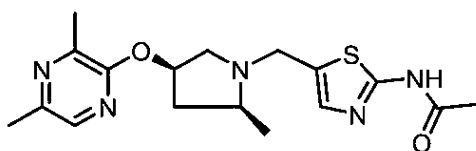
20

30

【0198】

実施例1-81

【化128】



N-（5-（（（2*S*，4*R*）-4-（（3，5-ジメチルピラジン-2-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、*tert*-ブチル（2*S*，4*R*）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-3，5-ジメチルピラジン、及び*N*-（5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[*M*+*H*] 362. ¹H NMR：（400 MHz，メタノール-*d*4） δ 7.81（s，1H），7.32（s，1H），5.32-5.33（m，1H），4.22-4.23（m，1H），3.69-3.70（m，1H），3.13-3.19（m，1H），2.57-2.65（m，3H），2.41（s，3H），2.37（s，3H），2.19（s，3H），1.72-1.73（m，1H），1.31（d，*J*=4.4 Hz，3H）。

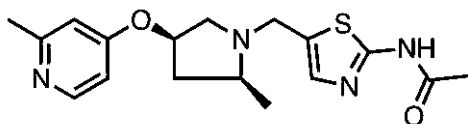
40

50

【0199】

実施例1-82

【化129】

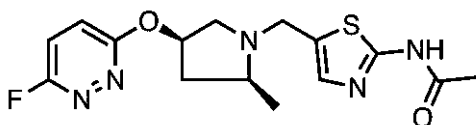


N-(5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチルピロリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-2-メチルピリジン、及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 347. ¹HNMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18 (d, J=5.77 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.67-6.82 (m, 2H), 4.78-4.92 (m, 1H), 4.16 (d, J=15.06 Hz, 1H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.13 (d, J=11.29 Hz, 1H), 2.53-2.73 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.02 Hz, 3H).

【0200】

実施例1-83

【化130】

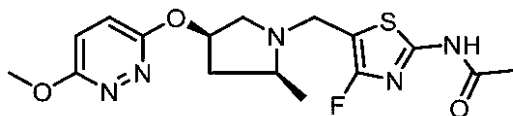


N-(5-((2S,4R)-4-((6-フルオロピリダジン-3-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、3,6-ジフルオロピリダジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 352.0. ¹HNMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.40 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.39-5.43 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.16-3.18 (m, 1H), 2.57-2.68 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0201】

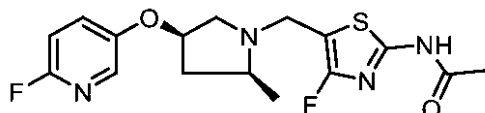
実施例1-84

【化131】

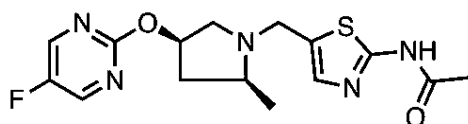


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリダジン-3-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-

【化 1 3 2】



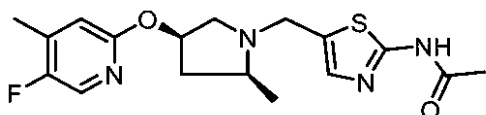
【化 1 3 3】



【 0 2 0 4 】

実施例 1-87

【化 134】

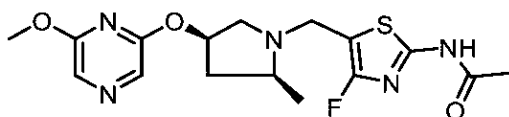


N-(5-((2S,4R)-4-((5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-ブromo-5-フルオロ-4-メチルピリジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 365. ¹HNMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 11.46 (brs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.56 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.20-5.23 (m, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.09-3.12 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0205】

実施例 1-88

【化 135】

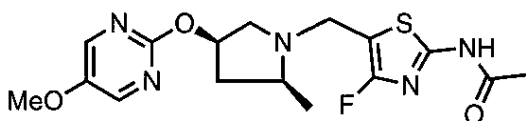


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピラジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-6-メトキシピラジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 382.1. ¹HNMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.70 (s, 2H), 5.29-5.31 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.25 (d, J=5.2 Hz, 3H).

【0206】

実施例 1-89

【化 136】



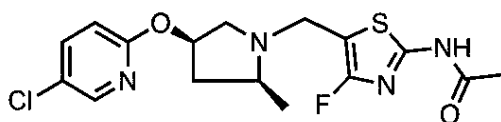
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((5-メトキシピリミジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-5-メトキシピリミジン、

及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 382. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 (s, 2H), 5.29-5.30 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.24-3.25 (m, 1H), 2.64-2.89 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.73-1.75 (m, 1H), 1.30 (d, J=5.6 Hz, 3H).

【0207】

実施例1-90

【化137】

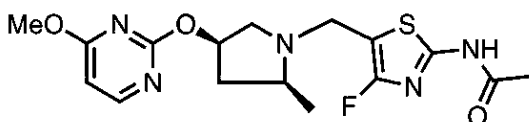


N-(5-((2S,4R)-4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、5-クロロ-2-フルオロピリジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 385. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 10.57 (br. s, 1H), 8.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.25-5.27 (m, 1H), 3.97 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.14-3.17 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.2 Hz, 3H).

【0208】

実施例1-91

【化138】

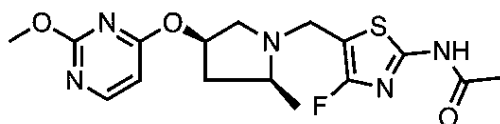


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((4-メトキシピリミジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-4-メトキシピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 382. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 10.57 (br s, 1H), 8.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.22-5.28 (m, 1H), 3.95-3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.62 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.47-2.58 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.23 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0209】

実施例 1-92

【化 139】

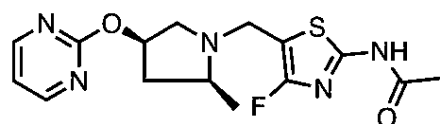


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((2-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-2-メトキシピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 382.0. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.36-5.40 (m, 1H), 3.97-3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.15-3.18 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.61-1.67 (m, 1H), 1.23 (d, J=5.6 Hz, 3H).

【0210】

実施例 1-93

【化 140】

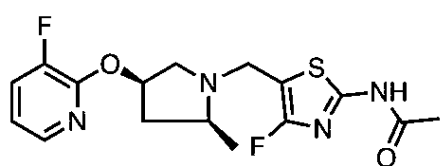


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 352.0. ¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (d, J=5.0 Hz, 2H), 7.06 (t, J=5.0 Hz, 1H), 5.30-5.34 (m, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.15-3.18 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0211】

実施例 1-94

【化 141】



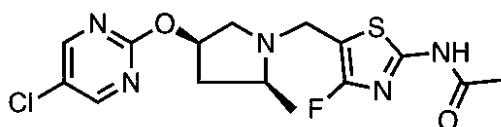
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2

ーメチルピロリジン-1-カルボキシレート、2,3-ジフルオロピリジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 369.0. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.87 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 5.34-5.37 (m, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.15-3.17 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.25 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0212】

実施例1-95

【化142】

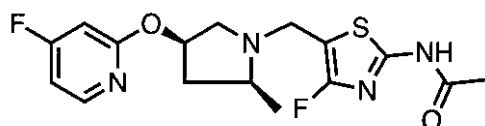


N-(5-((2S,4R)-4-((5-クロロピリミジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2,5-ジクロロピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 385.9. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.82 (br s, 1H), 8.41 (s, 2H), 5.21-5.22 (m, 1H), 3.93 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.62 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 2.69-2.72 (m, 1H), 2.50-2.54 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.73-1.74 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0213】

実施例1-96

【化143】



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((4-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2,4-ジフルオロピリジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 368.9. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.07-8.10 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.50-6.53 (m, 1H), 5.29-5.32 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.12-3.14 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.23 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0214】

実施例1-97

10

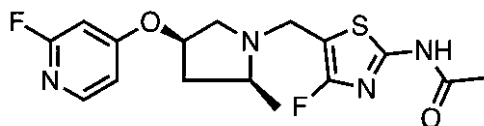
20

30

40

50

【化 1 4 4】

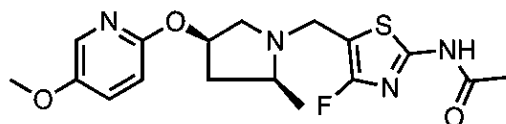


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((2-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2,4-ジフルオロピリジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 368.9. ¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.96 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.89-4.92 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.16-3.18 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.28 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0215】

実施例 1-98

【化 1 4 5】

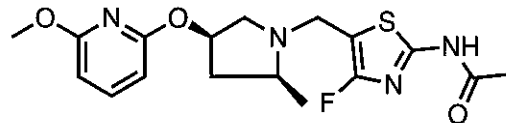


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((5-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-フルオロ-5-メトキシピリジン、及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 381.1. ¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.74 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=3.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.70-6.76 (m, 1H), 5.18-5.19 (m, 1H), 3.96 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.65-2.68 (m, 1H), 2.54-2.57 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0216】

実施例 1-99

【化 1 4 6】



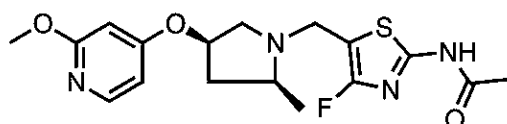
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-

ーメチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-6-メトキシピリジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 381.0. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.27-5.30 (m, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 1H), 2.75-2.78 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

[0217]

実施例1-100

[化147]

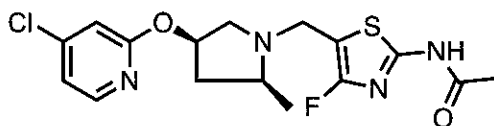


N-(4-(4-(2-methylpyrrolidin-1-yl)oxy)-2-methoxyphenyl)-2-methylthiazole-5-carboxamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4R)-4-(4-(2-methylpyrrolidin-1-yl)oxy)-2-methoxyphenyl-2-methylthiazole-5-carboxylate、4-クロロ-2-メトキシピリジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 381.0. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.81-4.82 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.13-3.15 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.23 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

[0218]

実施例1-101

[化148]

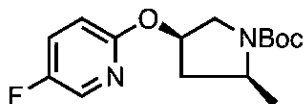


N-(4-(4-(2-methylpyrrolidin-1-yl)oxy)-2-chlorophenyl)-2-methylthiazole-5-carboxamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4R)-4-(4-(4-chloropyrrolidin-2-yl)oxy)-2-chlorophenyl-2-methylthiazole-5-carboxylate、4-クロロ-2-フルオロピリジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 384.9. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.18 (br s, 1H), 7.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.30-5.31 (m, 1H), 3.97 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.14-.16 (m, 1H), 2.64-2.67 (m, 1H), 2.49-2.53 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

【0219】

中間体8

【化149】



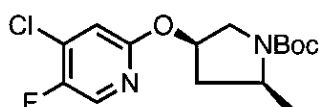
tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ((5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート : tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (262.33 mg、1.30 mmol) の THF (3.00 mL) 混合物に、NaH (104 mg、2.61 mmol、純度 60%) を加えた。室温で 30 分後、2, 5-ジフルオロピリジン (150 mg、1.30 mmol、118 μ L) をこの混合物に加えた。得られた混合物を 90 $^{\circ}$ C で 2 時間撹拌した。この反応物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1) で精製し、表題化合物を得た (286 mg、0.965 mmol、収率 74%)。

10

【0220】

中間体9

【化150】



20

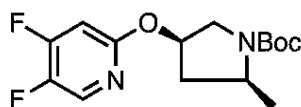
tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ((4-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート : n-BuLi (2.5 M、1.94 mL) を、tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [(5-フルオロ-2-ピリジル) オキシ] - 2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (720 mg、2.43 mmol) の THF (20.0 mL) 混合物に、-78 $^{\circ}$ C にて、N₂ 下で滴下した。0.5 時間後、ヘキサクロエタン (1.73 g、7.29 mmol、826 μ L) を加え、その混合物をさらに 1 時間撹拌した。この混合物に、NH₄Cl (飽和水溶液、15 mL) を加え、EtOAc で抽出し (3 $\times$ 15 mL)、合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 10 / 1) で精製し、表題化合物を得た (430 mg)。LCMS (ESI) : [M-tBu+H] 275.

30

【0221】

中間体10

【化151】



40

tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ((4, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート : tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [(4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル) オキシ] - 2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.604 mmol) 及びフッ化セシウム (459 mg、3.02 mmol) の混合物を含む DMSO (3.00 mL) を、160 $^{\circ}$ C にて、N₂ 下、マイクロ波中で 2 時間撹拌した。水 (10 mL) を加え、その混合物を EtOAc (3 $\times$ 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を分取 HPLC で精製し (カラム : Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m、条件 : 水 (10 mM の NH₄HCO₃) - ACN、開

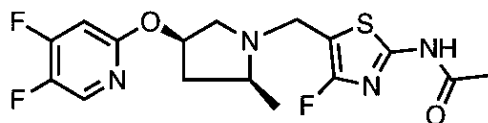
50

始B：48、終了B：78、勾配時間（分）：10、100%B保持時間（分）：表題化合物を得た（101mg、0.321mmol、収率53%）。LCMS（ESI）：
[M-tBu+H] 259.

【0222】

実施例1-102

【化152】



10

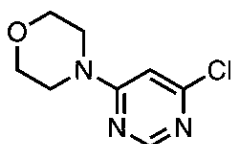
N-(5-((2S,4R)-4-((4,5-ジフルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-((4,5-ジフルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H] 387.0. ¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 11.5 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.9 (d, J=14 Hz, 1H), 3.54 (d, J=14 Hz, 1H), 3.10 (d, J=11.14 Hz, 1H), 2.6 (dd, J=11, 6.5 Hz, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.10-1.26 (d, 3H).

20

【0223】

中間体11

【化153】



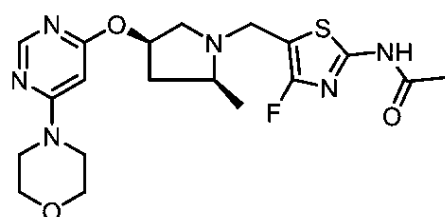
30

4-(6-クロロピリミジン-4-イル)モルホリン：4,6-ジクロロピリミジン(500mg、3.53mmol)のEtOH(15.0mL)溶液に、モルホリン(585mg、6.71mmol)及びトリエチルアミン(747.2mg、7.38mmol)を加えた。この混合物を20℃で3時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、その残渣をEtOH(30mL)で洗浄して、表題化合物を得た(826mg、収率62%)。 ¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ：8.38 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.76-3.80 (m, 4H), 3.62-3.63 (m, 4H).

【0224】

実施例1-103

【化154】



40

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(6-モルホリノピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ

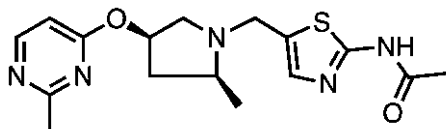
50

ー２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート、４－（６－クロロピリミジン－４－イル）モルホリン、及びＮ－（４－フルオロ－５－ホルミルチアゾール－２－イル）アセトアミドから、スキーム２と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 437.1. ¹H NMR：（400 MHz, CDCl₃）δ 10.28（br. s., 1H）, 8.26（s, 1H）, 5.85（s, 1H）, 5.27–5.35（m, 1H）, 3.75–3.97（m, 1H）, 3.64–3.74（m, 5H）, 3.52–3.59（m, 5H）, 3.12–3.16（m, 1H）, 2.51–2.61（m, 3H）, 2.29（s, 3H）, 1.24–1.25（m, 3H）.

【0225】

実施例１－１０４

【化１５５】

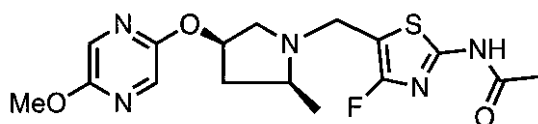


N－（５－（（（２Ｓ，４Ｒ）－２－メチル－４－（（２－メチルピリミジン－４－イル）オキシ）ピロリジン－１－イル）メチル）チアゾール－２－イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート、４－クロロ－２－メチル－ピリミジン、及びＮ－〔５－（クロロメチル）チアゾール－２－イル〕アセトアミドから、スキーム２と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 348.1. ¹H NMR：（500 MHz, DMSO-d₆）δ 12.30（s, 1H）, 8.45（d, J=5.5 Hz, 1H）, 7.59–7.69（m, 1H）, 5.57（br s, 1H）, 4.75（br s, 2H）, 4.46–4.62（m, 2H）, 2.85（br d, J=7.3 Hz, 1H）, 2.59–2.73（m, 2H）, 2.52–2.55（m, 5H）, 2.12–2.19（m, 4H）, 2.07（s, 1H）, 1.84（br s, 1H）, 1.41（br d, J=6.7 Hz, 4H）.

【0226】

実施例１－１０５

【化１５６】



N－（４－フルオロ－５－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（５－メトキシピラジン－２－イル）オキシ）－２－メチルピロリジン－１－イル）メチル）チアゾール－２－イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート、２－クロロ－５－メトキシピラジン、及びＮ－（４－フルオロ－５－ホルミルチアゾール－２－イル）アセトアミドから、スキーム２と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 382.1. ¹H NMR：（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.85（s, 2H）, 5.10–5.14（m, 1H）, 3.86–3.89（m, 1H）, 3.81（s, 3H）, 3.42–3.46（m, 1H）, 2.94–2.97（m, 1H）, 2.53–2.54（m, 2H）, 2.41–2.46（m, 1H）, 2.10（s, 3H）, 1.44–1.49（m, 1H）, 1.12（d, J=6.0 Hz, 3H）.

【0227】

実施例１－１０６

10

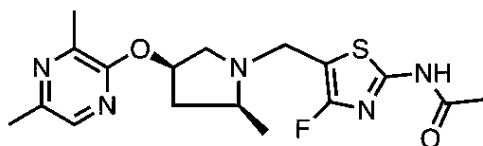
20

30

40

50

【化 1 5 7】



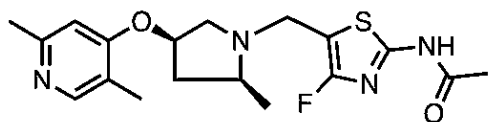
N-（5-（（（2S，4R）-4-（（3，5-ジメチルピラジン-2-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）-4-フルオロチアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（2S，4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-3，5-ジメチルピラジン、及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 380. ¹H NMR：（400 MHz，メタノール-d₄）δ 7.82（s，1H），5.29-5.30（m，1H），3.39-3.40（m，1H），3.63-3.64（m，1H），3.16-3.17（m，1H），2.60-2.76（m，3H），2.42（s，3H），2.38（s，3H），2.18（s，3H），1.67-1.68（m，1H），1.28（d，J=5.0 Hz，3H）。

10

【0 2 2 8】

実施例 1-107

【化 1 5 8】



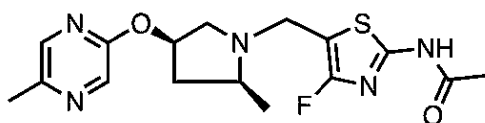
N-（5-（（（2S，4R）-4-（（2，5-ジメチルピリジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）-4-フルオロチアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（2S，4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-2，5-ジメチルピリジン、及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 379. ¹H NMR：（400 MHz，メタノール-d₄）δ 7.99（s，1H），6.69（s，1H），4.86-4.89（m，1H），3.97（d，J=14.5 Hz，1H），3.60（d，J=15.0 Hz，1H），3.16（d，J=11.0 Hz，1H），2.73（dd，J=11.0，5.5 Hz，1H），2.61-2.64（m，2H），2.43（s，3H），2.18（s，3H），2.12（s，3H），1.60-1.63（m，1H），1.24（d，J=5.5 Hz，3H）。

30

【0 2 2 9】

実施例 1-108

【化 1 5 9】



N-（4-フルオロ-5-（（（2S，4R）-2-メチル-4-（（5-メチルピラジン-2-イル）オキシ）ピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（2S，4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-5-メチルピラジン、及びN-

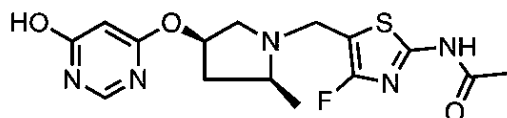
50

(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.27-5.29 (m, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.12-3.15 (m, 1H), 2.57-2.69 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0230】

実施例1-109

【化160】

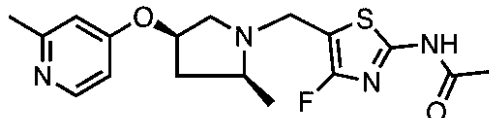


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、スキーム2と同様に調製した(実施例1-22から単離した副生成物)。LCMS (ESI): [M+H] 368. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.04 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 5.08-5.23 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 0.88, 14.68 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 14.56 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.55 Hz, 1H), 2.47-2.70 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.53-1.71 (m, 1H), 1.16-1.31 (m, 3H)

【0231】

実施例1-110

【化161】



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-2-メチルピリジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 365. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 6.66-6.85 (m, 2H), 4.87-4.93 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 1.00, 14.56 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.56 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.04 Hz, 1H), 2.52-2.76 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.49-1.70 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.02 Hz, 3H)

【0232】

実施例1-111

10

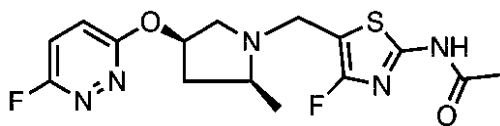
20

30

40

50

【化 1 6 2】



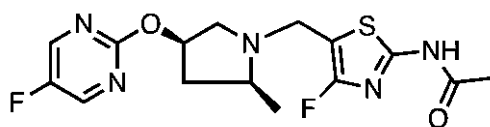
N-（4-フルオロ-5-（（（2S，4R）-4-（（6-フルオロピリダジン-3-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、3，6-ジフルオロピリダジン、tert-ブチル（2S，4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-（5-（クロロメチル）-4-フルオロチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 370. ¹H NMR：（400 MHz，メタノール-d₄）δ 7.40（d，J=9.2，1.6 Hz，1H），7.31-7.33（m，1H），5.39-5.43（m，1H），3.96-4.00（m，1H），3.55-3.58（m，1H），3.19-3.22（m，1H），2.57-2.72（m，3H），2.18（s，3H），1.64-1.69（m，1H），1.25（d，J=6.0 Hz，3H）。

10

【0 2 3 3】

実施例 1-112

【化 1 6 3】



20

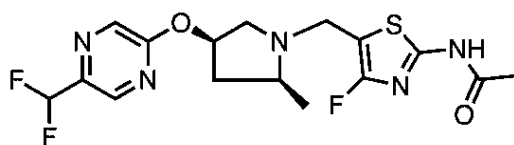
N-（4-フルオロ-5-（（（2S，4R）-4-（（5-フルオロピリミジン-2-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、2-クロロ-5-フルオロピリミジン、tert-ブチル（2S，4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 370.0. ¹H NMR：（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.46（s，2H），5.20-5.29（m，1H），3.93（d，J=14.4 Hz，1H），3.53（d，J=14.4 Hz，1H），3.14（d，J=11.2 Hz，1H），2.64-2.70（m，1H），2.50-2.62（m，2H），2.15（s，3H），1.59-1.68（m，1H），1.22（d，J=6.0 Hz，3H）。

30

【0 2 3 4】

実施例 1-113

【化 1 6 4】



40

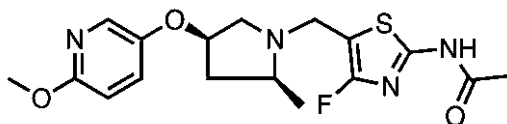
N-（5-（（（2S，4R）-4-（（5-（ジフルオロメチル）ピラジン-2-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）-4-フルオロチアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、2-クロロ-5-（ジフルオロメチル）ピラジン、tert-ブチル（2S，4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 40

50

2.0. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 6.4 (t), 5.6 (m, 1H), 3.93 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.3 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.64–2.70 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.59–1.68 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).
【0235】

実施例 1-114

【化165】



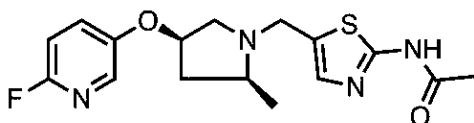
10

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、6-メトキシピリジン-3-オール、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 380.9. $^1\text{H NMR}$: (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.68 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.72–4.74 (m, 1H), 3.96–3.99 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56–3.59 (m, 1H), 3.14–3.16 (m, 1H), 2.54–2.63 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.58–1.64 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).
【0236】

20

実施例 1-115

【化166】



30

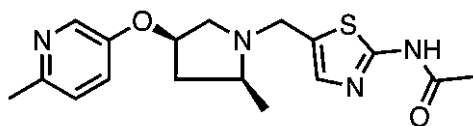
N-(5-((2S,4R)-4-((6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、6-フルオロピリジン-3-オール、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 351.1. $^1\text{H NMR}$: (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.75 (s, 1H), 7.46–7.49 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.79–4.82 (m, 1H), 4.13–4.17 (m, 1H), 3.56–3.59 (m, 1H), 3.12–3.15 (m, 1H), 2.59–2.64 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.61–1.65 (m, 1H), 1.26 (d, $J=5.5$ Hz, 3H).
【0237】

40

実施例 1-116

50

【化167】

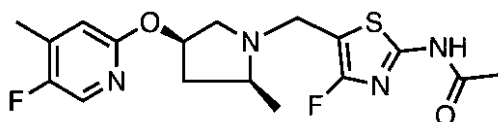


N-(5-((2R,4S)-2-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、6-メチルピリジン-3-オール、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 347. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.02 (d, J=2.76 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 4.16 (dd, J=14.18, 0.88 Hz, 1H), 3.59 (d, J=14.31 Hz, 1H), 3.14 (d, J=11.04 Hz, 1H), 2.54-2.68 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.27 (d, J=5.77 Hz, 3H).

【0238】

実施例1-117

【化168】

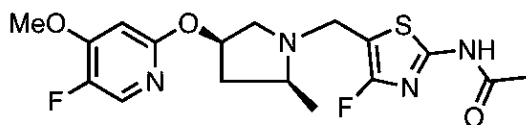


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、2-ブロモ-5-フルオロ-4-メチルピリジン、5 tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 383. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 11.08 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.57 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.20-5.25 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.12-3.15 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.47-2.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.6 Hz, 3H).

【0239】

実施例1-118

【化169】



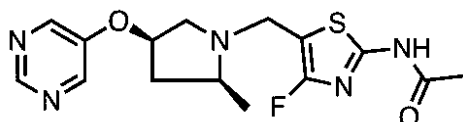
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((5-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、2-ブロモ-5-フルオロ-4-メトキ

シピリジン、*tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及び *N*-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 399.0. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.75 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.9 (d, *J*=14 Hz, 1H), 3.5 (d, *J*=14 Hz, 1H), 3.1 (d, *J*=11 Hz, 1H), 2.49-2.6 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.25 (d, *J*=6.0 Hz, 3H).

[0240]

実施例1-119

[化170]

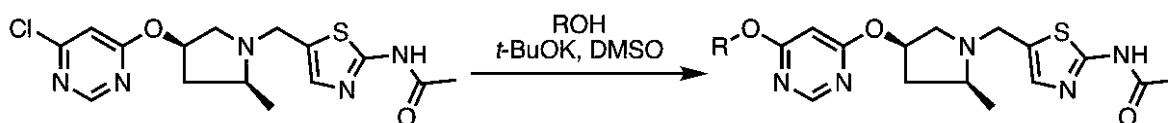


N-(4-フルオロ-5-((2*S*, 4*R*)-2-メチル-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、5-ブロモピリミジン、*tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及び *N*-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 352.0. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 2H), 5.3 (m, 1H), 3.93 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.3 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.5-2.7 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.2 (d, *J*=6.0 Hz, 3H).

[0241]

スキーム3

[化171]

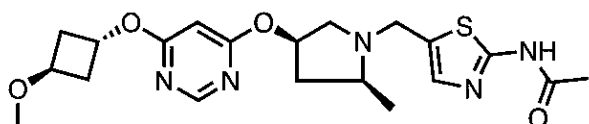


代表的手順A: アルコール (3当量) のDMSO (0.6 mL) 溶液に、*t*BuOKを (2.5当量) を加えた。この混合物を周囲温度で30分間攪拌し、続いて、*N*-(5-((2*S*, 4*R*)-4-((6-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを加えた。攪拌を60°Cで16~72時間続けた。終了後、その混合物をC18分取HPLC-MS (勾配混合物H₂O/MeOHまたはH₂O/MeCN) に供し、所望の生成物を得た。

[0242]

実施例1-120

[化172]



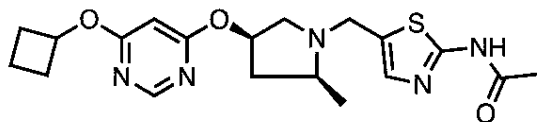
N-(5-((2*S*, 4*R*)-4-((6-((1*r*, 3*R*)-3-メトキシシクロブトキシ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル

）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-クロロピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド及び（1r，3r）-3-メトキシシクロブタン-1-オールから、スキーム2と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 434.2.

【0243】

実施例1-121

【化173】



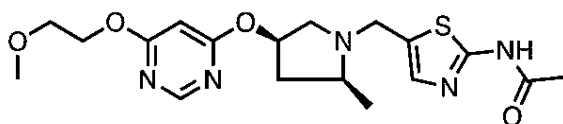
10

N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-シクロブトキシピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-クロロピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド及びシクロブタノールから、スキーム3と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 404.2.

【0244】

実施例1-122

【化174】



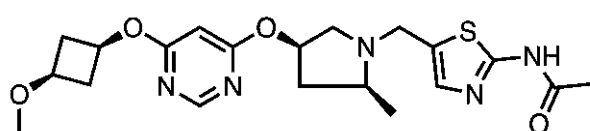
20

N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-（2-メトキシエトキシ）ピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-クロロピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド及び2-メトキシエタン-1-オールから、スキーム3と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 408.2.

【0245】

実施例1-123

【化175】



30

40

N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-（（1s，3S）-3-メトキシシクロブトキシ）ピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-クロロピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド及び（1s，3s）-3-メトキシシクロブタン-1-オールから、スキーム3と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 434.2. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δ 11.81 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 1

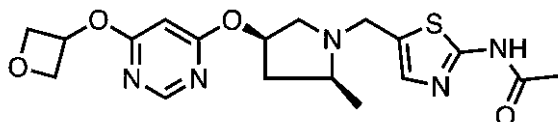
50

H), 4.01 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.98 – 2.94 (m, 1H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.96 – 1.92 (m, 2H), 1.59 – 1.54 (m, 1H), 1.20 (d, J = 5.4 Hz, 3H).

【0246】

実施例 1-124

【化176】



10

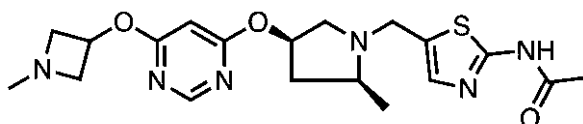
N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-((6-(oxetan-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazole-2-carboxamide: この表題化合物は、N-(5-((2S,4R)-4-((6-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazole-2-carboxamide及び(1s,3s)-3-methoxycyclobutanolから、スキーム3と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 406.2.

20

【0247】

実施例 1-125

【化177】



N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-((1-methylazetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazole-2-carboxamide: この表題化合物は、N-(5-((2S,4R)-4-((6-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazole-2-carboxamide及び1-methylazetidin-3-olから、スキーム3と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 419.0. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 12.12 – 11.73 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.44 – 5.40 (m, 1H), 4.40 – 4.36 (m, 2H), 4.19 – 4.01 (m, 0H), 3.83 – 3.69 (m, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 5H), 3.17 – 3.16 (m, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.68 – 1.50 (m, 1H), 1.23 (s, 3H).

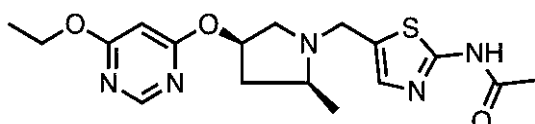
30

40

【0248】

実施例 1-126

【化178】



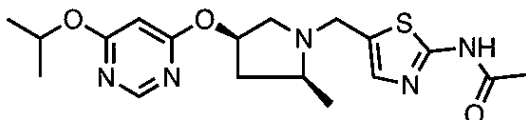
50

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6-エトキシピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：この表題化合物は、N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6-クロロピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド及びエタノールから、スキーム3と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 378.2.

【0249】

実施例1-127

【化179】



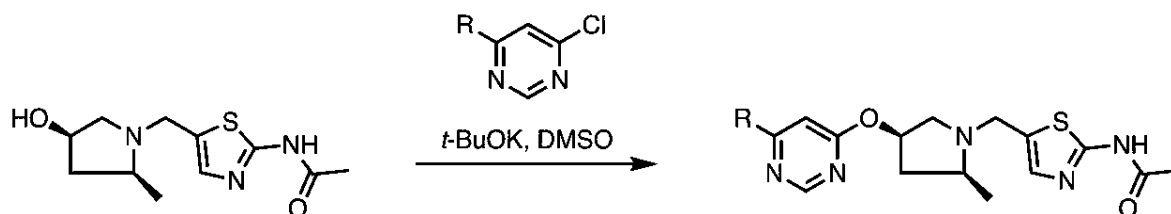
10

N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6-イソプロポキシピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：この表題化合物は、N- (5- (((2S, 4R) -4- ((6-クロロピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド及びイソプロパノールから、スキーム3と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 392.2.

【0250】

スキーム4

【化180】



20

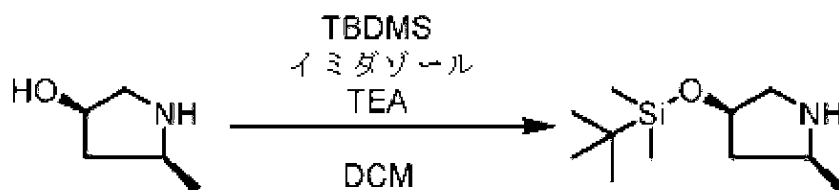
30

代表的手順B：N- (5- (((2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド (1当量) のDMSO (0.6mL) 溶液に、tBuOK (1.2当量) を加えた。この混合物を周囲温度で30分間攪拌し、続いて、ハロゲン化アリール (1.2当量) を加えた。その混合物を60℃で16~72時間攪拌した。終了後、その混合物をC18分取HPLC-MS (勾配混合物H₂O/MeOHまたはH₂O/MeCN) に供し、所望の生成物を得た。

【0251】

中間体12

【化181】



40

(2S, 4R) -4- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -2-メチルピロリジン：1Lの丸底フラスコに、(3R, 5S) -5-メチルピロリジン-3-オール (6.21g、45.13mmol、塩酸塩) 及びDCM (150mL) を入れた。トリエチルアミン (4.57g、45.13mmol、6.26mL) を加え、10分間攪拌

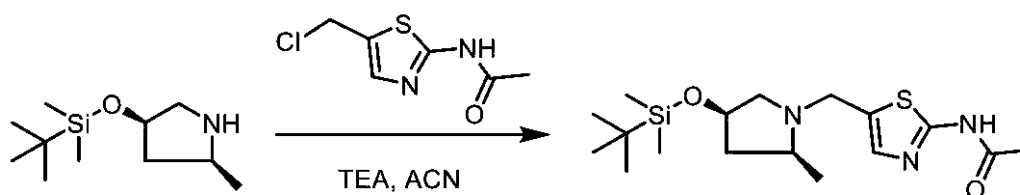
50

した後、イミダゾール（737.35mg、10.83mmol）及びtert-ブチルクロロジメチルシラン（8.16g、54.16mmol）を加えた。この反応物を室温で16時間撹拌した。その反応物をDCMで希釈し、NaCHO₃（飽和）を加え、層を分離し、DCMで抽出した（2X）。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た（9.72g、収率100%）。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 216.12. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (br dd, J=4.9, 2.4 Hz, 1H), 3.11–3.32 (m, 2H), 2.88–3.03 (m, 1H), 2.83 (ddd, J=11.9, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J=13.3, 7.5, 6.1 Hz, 1H), 1.25–1.33 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.05 ppm (s, 6H).

【0252】

中間体13

【化182】

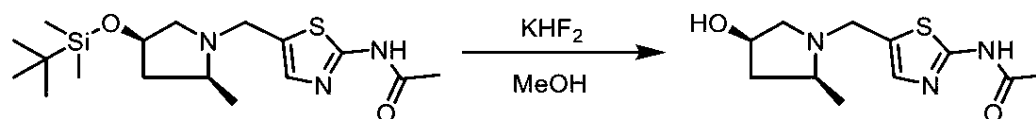


N-(5-((2S, 4R)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methyl-4-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide: (2S, 4R)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-2-methylpyrrolidineをアセトニトリル（100mL）に溶解し、トリエチルアミン（11.25g、111.2mmol、15.41mL）を加えた。N-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミド（5.30g、27.79mmol）を加え、室温で16時間撹拌した。この反応物を、セライトを通して濾過し、濃縮した。勾配Hex/EtOH（3:1）（0→20→50%）で精製し、所望の生成物を得た（7.2g、19.5mmol、収率70%）。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 369.1. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 1H), 4.21–4.41 (m, 1H), 4.01–4.06 (m, 1H), 3.59 (d, J=14.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=10.1, 2.1 Hz, 1H), 2.43–2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (dt, J=12.8, 7.0 Hz, 1H), 1.44–1.68 (m, 3H), 1.22–1.31 (m, 3H), 1.18 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.84–0.89 (m, 11H), -0.02–0.02 ppm (m, 8H).

【0253】

中間体14

【化183】



N-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-2-メチル-4-メチル-1H-imidazole-5-carboxamide: 250mLの丸底フラスコに、N-[5-[[2S, 4R)-4-[tert-butyl (dimethyl)silyl]oxy]-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl)-2-methyl-4-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide（11.1g、29.90mmol）を入れた。MeOH（119.6mL）及びKHF₂（5.84

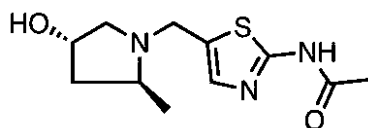
g、74.8 mmol、2.46 mL)を加え、60℃で16時間撹拌した。この反応物を室温まで冷却し、その反応物を、セライトを通して濾過し、濃縮した。シリカゲル精製[1%TEAを含む[ヘプタン/EtOH(3:1)]、勾配(0→20→50→100%)]により、表題化合物を得た(5.30g、20.76 mmol、収率69.42%)。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 256.1. ¹H NMR: (500 MHz, MeOD) δ 7.24 (s, 1H), 4.17–4.22 (m, 1H), 4.05–4.10 (m, 1H), 3.48 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.34–2.49 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.39–1.46 (m, 1H), 1.21 ppm (d, J=6.1 Hz, 3H)。

10

【0254】

中間体15

【化184】



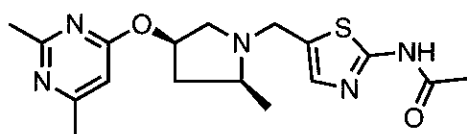
N-(5-(((2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: (3S,5S)-5-メチルピロリジン-3-オール(700mg、5.09 mmol、HCl)及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(953mg、5.00 mmol)のDMF(10.0mL)溶液に、ヒューニツヒ塩基(1.29g、10.0 mmol、1.75 mL)を加えた。この混合物を室温で終夜撹拌し、真空中で濃縮した。その混合物に飽和NaHCO₃を数滴(約10滴)加え、MeCNとともに蒸発させた。その残渣をSiO₂(EtOAc/EtOH 3/1)で精製し、表題化合物を得た(430mg、収率34%)。

20

【0255】

実施例1-128

【化185】



30

N-(5-(((2S,4R)-4-((2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 2,6-ジメチルピリミジン-4-オール(20mg、0.163 mmol)、N-(5-(((2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド(38mg、0.149 mmol)及びトリフェニルホスフィン(51mg、0.193 mmol)の混合物を含むTHF(1.0mL)に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(42mg、0.208 mmol、41 µL)を加えた。この混合物を室温で40分間撹拌した。その混合物をSiO₂で精製し(EtOAc 100%~EtOAc/EtOH 3/1)、表題化合物を得た(23mg、収率43%)。

40

LCMS(ESI): [M+H]⁺ 362. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.28 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.35–5.46 (m, 1H), 4.15 (dd, J=1.00, 14.31 Hz, 1H), 3.56 (d, J=14.31 Hz, 1H), 3.10 (d, J=11.55 Hz, 1H), 2.54–2.71 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.58–1.72 (m, 1H), 1.23–1.

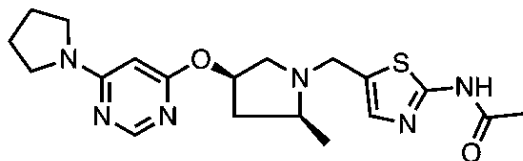
50

3 2 (m, 3 H)

【0256】

実施例 1-129

【化186】

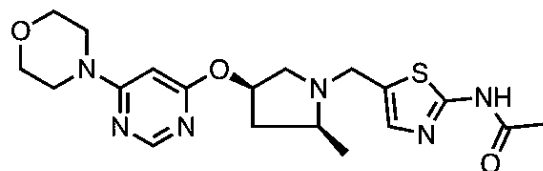


N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-((6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、N-(5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide及び4-クロロ-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidinから、スキーム4と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 403.

【0257】

実施例 1-130

【化187】

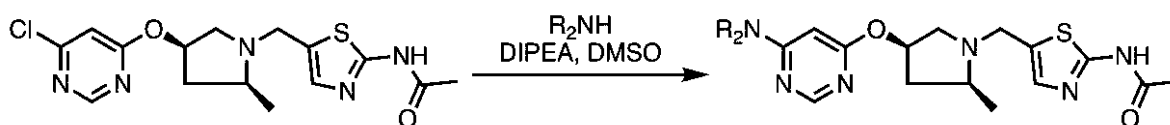


N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-((6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、N-(5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide及び4-(6-クロロピリミジン-4-yl)morpholinから、スキーム4と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 419.0.

【0258】

スキーム 5

【化188】



代表的手順 C: N-(5-((2S,4R)-4-((6-クロロピリミジン-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide (1当量)、アミン (1.5当量)、及びDIPEA (2当量)の混合物を含むDMSO (0.6 mL)を、90℃で16~72時間攪拌した。終了後、その混合物をC18分取HPLC-MS (勾配混合物H₂O/MeOHまたはH₂O/MeCN)に供し、所望の生成物を得た。

【0259】

実施例 1-131

10

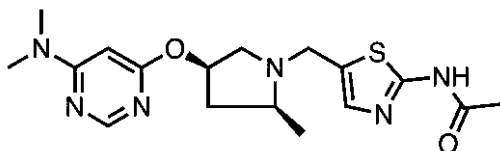
20

30

40

50

【化189】

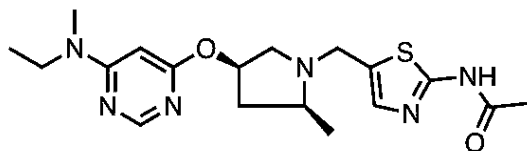


N-((5-((2S,4R)-4-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、N-((5-((2S,4R)-4-((6-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及びジメチルアミンから、スキーム5と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 377. ¹H NMR：(400 MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δ 11.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.01 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.20 (d, J = 5.3 Hz, 3H).

【0260】

実施例1-132

【化190】

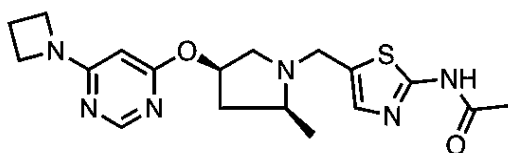


N-((5-((2S,4R)-4-((6-(エチル(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、N-((5-((2S,4R)-4-((6-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及びN-メチルエチルアミンから、スキーム5と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 391.2. ¹H NMR：(400 MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δ 11.81 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 4.01 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.3, 6.5, 6.5 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.50-2.42 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.20 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.0, 7.0 Hz, 3H).

【0261】

実施例1-133

【化191】



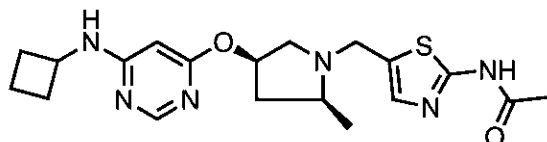
N-((5-((2S,4R)-4-((6-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)

アセトアミド：この表題化合物は、N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-クロロピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド及びアゼチジンから、スキーム5と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 389.2。¹HNMR：（400 MHz，DMSO+CCl₄）δ 11.77-11.73（m，1H），8.01（s，1H），7.11（s，1H），5.47（s，1H），5.29-5.22（m，1H），4.05-3.93（m，5H），3.42（d，J=13.9 Hz，1H），2.93（d，J=11.1 Hz，1H），2.51-2.41（m，3H），2.41-2.32（m，2H），2.11（s，3H），1.54-1.46（m，1H），1.19（d，J=5.4 Hz，3H）。

【0262】

実施例1-134

【化192】

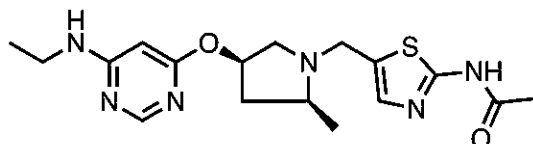


N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-（シクロブチルアミノ）ピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-クロロピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド及びシクロブタンアミンから、スキーム5と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 403.2。¹HNMR：（400 MHz，DMSO+CCl₄）δ 11.81（s，1H），7.95（s，1H），7.11（s，1H），7.04（d，J=7.2 Hz，1H），5.51（s，1H），5.25-5.18（m，1H），4.36-4.03（m，1H），4.00（d，J=14.0 Hz，1H），3.42（d，J=13.9 Hz，1H），2.93（d，J=11.2 Hz，1H），2.51-2.38（m，3H），2.30-2.26（m，2H），2.10（s，3H），1.96-1.86（m，2H），1.74-1.63（m，2H），1.59-1.48（m，1H），1.19（d，J=5.3 Hz，3H）。

【0263】

実施例1-135

【化193】



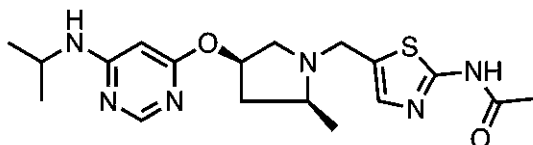
N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-（エチルアミノ）ピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-クロロピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド及びエチルアミン塩酸塩から、スキーム5と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 377.2。¹HNMR：（400 MHz，DMSO+CCl₄）δ 11.81（s，1H），7.96（s，1H），7.11（s，1H），6.74（t，J=5.6，5.6 Hz，1H），5.57（s，1H），5.25-5.19（m，1H），4.01（d，J=14.0 Hz，1H），3.42（d，J=14.0 Hz，1H），3.02（s，2H），2.9

3 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.59 – 1.48 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.2$, 7.2 Hz, 3H).

【0264】

実施例1-136

【化194】



10

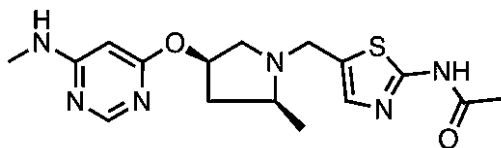
N-(5-((2S, 4R)-4-((6-(isopropylamino)pyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、N-(5-((2S, 4R)-4-((6-クロロピリミジン-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide及びイソプロピルアミンから、スキーム5と同様に調製した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 391.2. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 – 1.47 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

20

【0265】

実施例1-137

【化195】



30

N-(5-((2S, 4R)-2-methyl-4-((6-(methylamino)pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、N-(5-((2S, 4R)-4-((6-クロロピリミジン-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide及びメチルアミンから、スキーム5と同様に調製した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 363.2. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 2.94 – 2.90 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.50 – 2.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.56 – 1.52 (m, 1H), 1.21 (s, 3H).

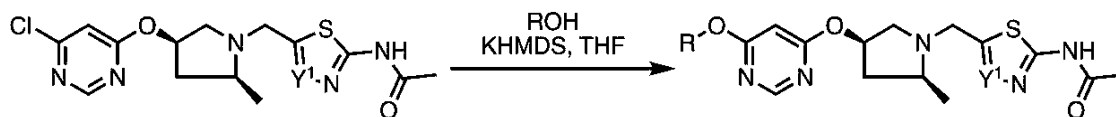
40

【0266】

スキーム6

50

【化 1 9 6】

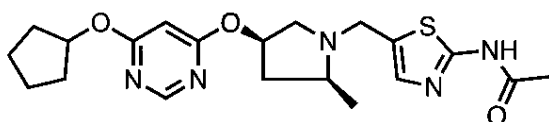


代表的手順 D：アルコール（1.3 当量）の THF（2 mL）溶液に、KHMDS（1.2 当量）を加え、その溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-クロロピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド（1 当量）を加え、攪拌を室温で 2 時間続け、その後温度を 60℃まで上げた。終了後、その混合物を AcOH（1 当量）で中和し、減圧下濃縮し、C18 分取 HPLC-MS（勾配混合物 H₂O／MeOH または H₂O／MeCN）に供し、所望の生成物を得た。

【0 2 6 7】

実施例 1-138

【化 1 9 7】

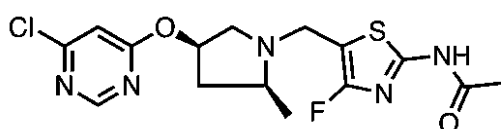


N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-（シクロペンチルオキシ）ピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-クロロピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド及びシクロペンタノールから、スキーム 6 と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 418.2.

【0 2 6 8】

実施例 1-139

【化 1 9 8】

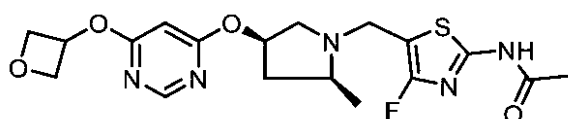


N-（5-（（（2S，4R）-4-（（6-クロロピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）-4-フルオロチアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（2S，4R）-4-ヒドロキシー-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4，6-ジクロロピリミジン、及び N-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム 2 と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 385.9.

【0 2 6 9】

実施例 1-140

【化 1 9 9】



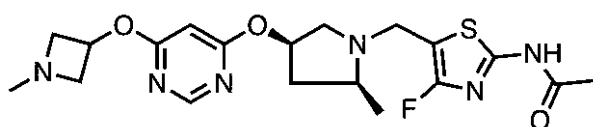
N-（4-フルオロ-5-（（（2S，4R）-2-メチル-4-（（6-（オキセタン-3-イルオキシ）ピリミジン-4-イル）オキシ）ピロリジン-1-イル）メチル）

チアゾール-2-イル) アセトアミド: この表題化合物は、N-(5-((2S, 4R)-4-((6-クロロピリミジン-4-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド及びオキセタン-3-オールから、スキーム6と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 424. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.78 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 4.94-4.97 (m, 2H), 4.70-4.73 (m, 2H), 3.97 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.63 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.63-2.66 (m, 1H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.64-1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0270】

実施例1-141

【化200】

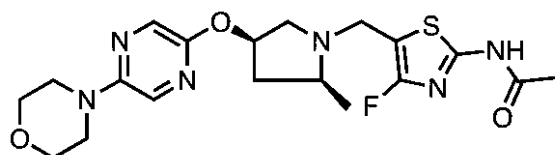


N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-((6-((1-メチルアゼチジン-3-イル) オキシ) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: この表題化合物は、N-(5-((2S, 4R)-4-((6-クロロピリミジン-4-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド及び1-メチルアゼチジン-3-オールから、スキーム6と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 437.1. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.30-5.33 (m, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 3.94-3.96 (m, 1H), 3.77-3.81 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.23-3.25 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.59-1.64 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0271】

実施例1-142

【化201】



tert-ブチル(2S, 4R)-4-(5-クロロピラジン-2-イル) オキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート(676mg、3.36mmol)のTHF(10.0mL)溶液に、水素化ナトリウム(202mg、5.04mmol、純度60%)を加え、その後、2,5-ジクロロピラジン(500mg、3.36mmol)をその混合物に加えた。得られた混合物を90℃で攪拌した。2時間後、その反応物を減圧下濃縮し、残渣をSiO₂(PE/EtOAc=10/1)により精製して、tert-ブチル(2S, 4R)-4-(5-クロロピラジン-2-イル) オキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレートを得た(785mg、収率74%)。

tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4- (5-モルホリノピラジン-2-イル) オキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル (2S, 4R) - 4- (5-クロロピラジン-2-イル) オキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (200mg、0.64mmol)、モルホリン (278mg、3.19mmol、277uL)、Pd₂(dba)₃ (58mg、63.74umol)、t-BuONa (122mg、1.27mmol) 及びBINAP (40mg、63.7umol) の混合物を含むトルエン (10.0mL) を、110°Cにて、N₂下で2時間撹拌した。その反応物を減圧下濃縮し、残渣をSiO₂ (PE/EtOAc=3/1) により精製して、tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4- (5-モルホリノピラジン-2-イル) オキシ-ピロリジン-1-カルボキシレートを黄色固体として得た (157mg、430.80umol、収率68%)。

10

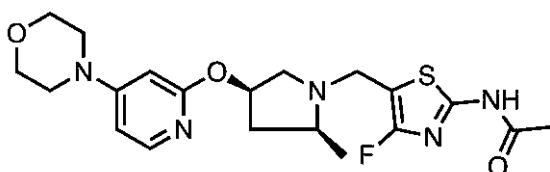
N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) - 2-メチル-4- ((5-モルホリノピラジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4- ((5-モルホリノピラジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート及びN- (4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、実施例1-22と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 437. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.81 (d, J=1.17 Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.57 Hz, 1H), 5.13 - 5.23 (m, 1H), 3.97 (d, J=14.48 Hz, 1H), 3.74 - 3.84 (m, 4H), 3.56 (d, J=14.48 Hz, 1H), 3.32 - 3.38 (m, 4H), 3.12 (br d, J=10.96 Hz, 1H), 2.65 (dd, J=11.35, 6.26 Hz, 1H), 2.49 - 2.61 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.54 - 1.69 (m, 1H), 1.25 (d, J=5.48 Hz, 3H)。

20

【0272】

実施例1-143

【化202】



30

N- (4-フルオロ-5- (((2S, 4R) - 2-メチル-4- ((4-モルホリノピリジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: この表題化合物は、4- (2-フルオロピリジン-4-イル) モルホリン、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN- (4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 436. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.75 (d, J=6.26 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=6.26, 2.29 Hz, 1H), 6.13 (d, J=2.14 Hz, 1H), 5.09 - 5.24 (m, 1H), 3.96 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.71 - 3.84 (m, 4H), 3.55 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.21 - 3.29 (m, 4H), 3.10 (d, J=11.14 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=11.14, 6.26 Hz, 1H), 2.50 - 2.59 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.54 - 1.67 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.49 Hz, 3H)。

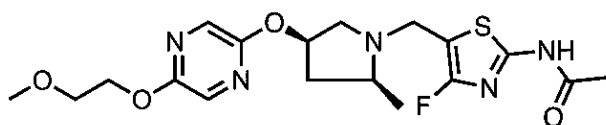
40

【0273】

50

実施例 1-144

【化 203】

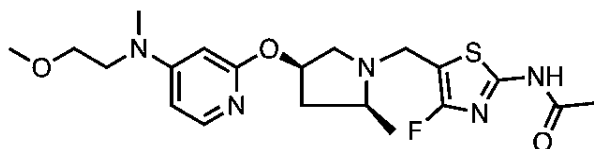


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((5-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)ピラジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 426. ¹H NMR：(400 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (br s, 1 H), 7.71 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 5.07-5.17 (m, 1 H), 4.25-4.39 (m, 2 H), 3.91 (d, J=15.16 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J=5.26, 3.79 Hz, 2 H), 3.58 (d, J=14.67 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.09 (d, J=11.00 Hz, 1 H), 2.57 (dd, J=11.13, 6.24 Hz, 1 H), 2.36-2.50 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.54-1.64 (m, 1 H), 1.18 (d, J=5.62 Hz, 3 H).

【0274】

実施例 1-145

【化 204】



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、2-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルピリジン-4-アミン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 438. ¹H NMR：(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.72 (br s, 2 H), 7.75 (d, J=6.11 Hz, 2 H), 6.19 (dd, J=6.11, 2.45 Hz, 1 H), 5.89 (d, J=2.20 Hz, 2 H), 5.30 (br d, J=3.91 Hz, 2 H), 3.95 (br d, J=14.67 Hz, 2 H), 3.63 (d, J=14.67 Hz, 1 H), 3.41-3.55 (m, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 3.13 (br d, J=11.00 Hz, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.56-2.66 (m, 1 H), 2.41-2.54 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.22 (d, J=5.62 Hz, 4 H).

【0275】

実施例 1-146

10

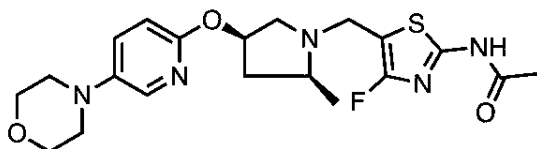
20

30

40

50

【化 205】



tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート : 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - ピリジン (315 mg、1.79 mmol、184 μ L) の THF (5.0 mL) 溶液に、NaH (119 mg、2.98 mmol、純度 60%) 及び tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (300 mg、1.49 mmol) を加え、その混合物を 90°C で 2 時間攪拌した。その反応物を、飽和 NH₄Cl (水溶液 4 mL) でクエンチした。この混合物を濃縮し、その後 H₂O (10 mL) で処理し、EtOAc で抽出した (20 mL $\times$ 3)。その有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を SiO₂ で精製し (石油エーテル / EtOAc = 15 / 1 ~ 5 / 1)、tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た (458 mg、収率 86%)。

tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - [(5 - モルホリノ - 2 - ピリジル) オキシ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート : モルホリン (243.87 mg、2.80 mmol、243.87 μ L) のトルエン (8.00 mL) 溶液に、tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (200 mg、560 μ mol)、[2 - (2 - アミノフェニル) フェニル] - メチルスルホニルオキシ - パラジウム ; ジシクロヘキシル - [3, 6 - ジメトキシ - 2 - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン (51 mg、56 μ mol)、Cs₂CO₃ (365 mg、1.12 mmol) を加えた。この混合物を、N₂ 下、110°C で 15 時間攪拌した。その混合物を濃縮し、SiO₂ で精製し (石油エーテル / EtOAc = 15 / 1 ~ 5 / 1)、tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - [(5 - モルホリノ - 2 - ピリジル) オキシ] ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た (197 mg、収率 97%)。LCMS (ESI) : [M+H] 359。

N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - ((5 - モルホリノピロリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - [(5 - モルホリノ - 2 - ピリジル) オキシ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート、及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミル - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、実施例 1 - 22 と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 436。¹H NMR : (400 MHz, メタノール - d₄) δ ppm 7.72 (d, J = 2.93 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 9.05, 3.18 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 5.12 - 5.24 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 14.67 Hz, 1 H), 3.75 - 3.87 (m, 4 H), 3.55 (d, J = 14.43 Hz, 1 H), 3.10 (br d, J = 11.25 Hz, 1 H), 2.99 - 3.07 (m, 4 H), 2.65 (dd, J = 11.13, 6.24 Hz, 1 H), 2.48 - 2.60 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.61 (ddd, J = 15.77, 11.86, 3.91 Hz, 1 H), 1.24 (d, J = 5.62 Hz, 3 H)。

【0276】

実施例 1 - 147

10

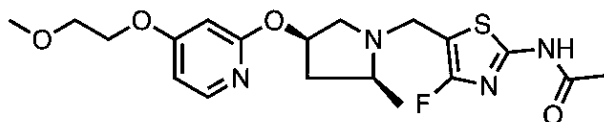
20

30

40

50

【化206】



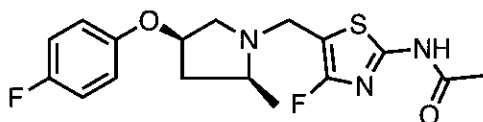
tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [[5 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - ピリジル] オキシ] - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート : tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [(5 - フルオロ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (200mg、675 μ mol)、2 - メトキシエタノール (257mg、3.37mmol、264 μ L)、カリウム t-ブトキシド (152mg、1.35mmol) の混合物を含む DMSO (8.00mL) を、120℃で12時間攪拌した。この反応物を抽出し (EtOAc 3 $\times$ 10mL)、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を SiO₂で精製し (石油エーテル / EtOAc = 3 / 1)、tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [[5 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - ピリジル] オキシ] - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た (79mg、収率 33%)。LCMS (ESI) : [M+H] 353.

N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [[5 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - ピリジル] オキシ] - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミル - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、実施例 1 - 22 と同様に調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 425. ¹H NMR : (400 MHz, メタノール - d₄) δ ppm 7.87 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 5.87, 1.96 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 5.12 - 5.29 (m, 1 H), 4.08 - 4.21 (m, 2 H), 3.96 (br d, J = 14.43 Hz, 1 H), 3.69 - 3.79 (m, 2 H), 3.55 (br d, J = 14.43 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.11 (br d, J = 11.25 Hz, 1 H), 2.65 (br dd, J = 11.13, 6.24 Hz, 1 H), 2.47 - 2.61 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.52 - 1.69 (m, 1 H), 1.24 (br d, J = 5.38 Hz, 3 H).

【0277】

実施例 1 - 148

【化207】



tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート : 4 - フルオロフェノール (50mg、446 μ mol) の DMF (5.00mL) 溶液に、水素化ナトリウム (36mg、892 μ mol、純度 60%) を、25℃で加え、30分間攪拌した。tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - メチル - 4 - メチルスルホニルオキシ - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (83mg、297 μ mol) を加え、その混合物を 90℃で3時間攪拌した。その反応混合物を水 (15mL) でクエンチし、EtOAcで抽出した (2 $\times$ 15mL)。合わせた有機相を水 (2 $\times$ 15mL)、ブライン (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を SiO₂で精製し (PE : EtOAc = 3 / 1)、tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カ

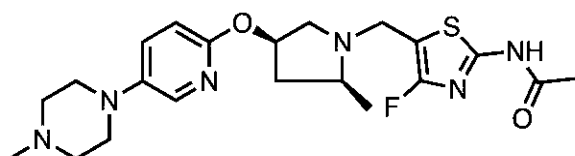
ルボキシレートを得た（35mg、収率40%）。

N-（4-フルオロ-5-（（（2S, 4R）-4-（4-フルオロフェノキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル（2S, 4R）-4-（4-フルオロフェノキシ）-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、実施例1-22と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 368. ¹H NMR：（400 MHz, CDCl₃）δ 10.73（br s, 1H）, 6.88-6.99（m, 2H）, 6.70-6.80（m, 2H）, 4.53-4.67（m, 1H）, 3.98（d, J=14.48 Hz, 1H）, 3.66（d, J=14.87 Hz, 1H）, 3.19（d, J=10.56 Hz, 1H）, 2.61（dd, J=10.56, 5.87 Hz, 1H）, 2.50-2.58（m, 1H）, 2.41-2.49（m, 1H）, 2.30（s, 3H）, 1.66-1.73（m, 1H）, 1.24（d, J=5.87 Hz, 3H）。

【0278】

実施例1-149

【化208】

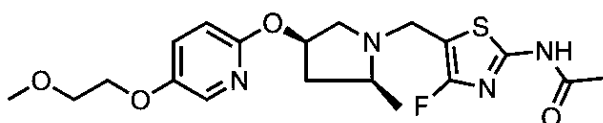


N-（4-フルオロ-5-（（（2S, 4R）-2-メチル-4-（（5-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）ピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：この表題化合物は、1-メチルピペラジン、tert-ブチル（2S, 4R）-4-（（5-ブロモピリジン-2-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、実施例1-146と同様に調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 449. ¹H NMR：（400 MHz, メタノール-d₄）δ ppm 7.73（d, J=2.88 Hz, 1H）, 7.42（dd, J=9.01, 3.00 Hz, 1H）, 6.70（d, J=9.01 Hz, 1H）, 5.13-5.23（m, 1H）, 3.95（d, J=14.51 Hz, 1H）, 3.56（d, J=14.51 Hz, 1H）, 3.06-3.15（m, 5H）, 2.49-2.70（m, 7H）, 2.34（s, 3H）, 2.15-2.21（m, 4H）, 1.52-1.69（m, 1H）, 1.23（d, J=5.63 Hz, 3H）。

【0279】

実施例1-150

【化209】



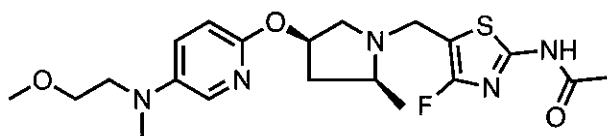
tert-ブチル（2S, 4R）-4-[[4-（2-メトキシエトキシ）-2-ピリジル]オキシ]-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート：tert-ブチル（2S, 4R）-4-[[（4-フルオロ-2-ピリジル）オキシ]-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート（100mg、337 μmol）を、2-メトキシエタノール（51mg、675 μmol、53 μL）、NaH（34mg、844 μmol、純度6

0%)の混合物を含むTHF(5.00mL)に加えた。その混合物を80℃で12時間攪拌した。この混合物をクエンチし(NH₄Cl水溶液)、抽出し(EtOAc 3×10mL)、ブラインで洗浄し(2×20mL)、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、tert-ブチル(2S, 4R)-4-[[4-(2-メトキシエトキシ)-2-ピリジル]オキシ]-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレートを得た(106mg、収率88%)。

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-((5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4R)-4-[[4-(2-メトキシエトキシ)-2-ピリジル]オキシ]-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 425. ¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.76 (d, J=3.05 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=9.00, 3.05 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.00 Hz, 1H), 5.10-5.24 (m, 1H), 4.09 (dd, J=5.26, 3.74 Hz, 2H), 3.97 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=5.34, 3.66 Hz, 2H), 3.58 (d, J=14.65 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.12 (d, J=11.29 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=11.22, 6.33 Hz, 1H), 2.49-2.62 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.55-1.68 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.65 Hz, 3H). [0280]

実施例1-151

【化210】



N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-((5-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4R)-4-((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、2-メトキシ-N-メチルエタン-1-アミン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、実施例1-146と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 438. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.56 (d, J=3.18 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=9.05, 3.18 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.80 Hz, 1H), 5.08-5.17 (m, 1H), 3.95 (d, J=14.67 Hz, 1H), 3.48-3.60 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.10 (br d, J=11.25 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.65 (dd, J=11.00, 6.36 Hz, 1H), 2.48-2.59 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.54-1.67 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.62 Hz, 3H). [0281]

実施例1-152

10

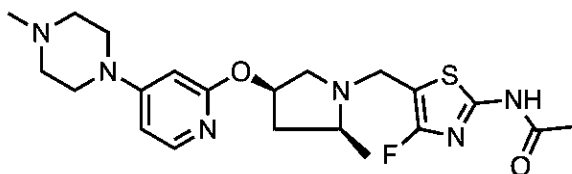
20

30

40

50

【化 2 1 1】

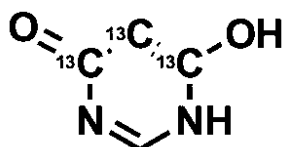


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-メチルピペラジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、実施例1-22と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 449。¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.74 (d, J=6.11 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J=6.36, 2.20 Hz, 1 H), 6.13 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 5.14-5.21 (m, 1 H), 3.97 (br d, J=14.67 Hz, 1 H), 3.56 (br d, J=14.67 Hz, 1 H), 3.33-3.39 (m, 4 H), 3.11 (br d, J=11.00 Hz, 1 H), 2.65 (br dd, J=11.13, 6.24 Hz, 1 H), 2.51-2.60 (m, 5 H), 2.35 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.54-1.67 (m, 2 H), 1.24 (d, J=5.62 Hz, 3 H)。

【0 2 8 2】

中間体 16

【化 2 1 2】

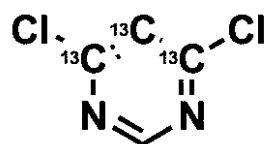


ピリミジン-4,6-ジオール-4,5,6-¹³C₃：ホルムアミド(2.48 g、2.19 mL、55.2 mmol)及びナトリウムエトキシド(26.0 g、30 mL、80.9 mmol)のエタノール溶液(21重量%)の混合物に、マロン酸ジエチル-¹³C₃(4.00 g、3.72 mL、24.5 mmol)を、65~70℃で1時間かけて加えた。この混合物を灌流にて終夜攪拌し、その後室温まで冷却し、減圧下濃縮した。その残渣を濃HCl水溶液(5.6 mL)及び水(8.8 mL)で0℃にて処理した。得られた沈殿物を濾過し、冷水で洗浄し、減圧下乾燥し、表題化合物を得た(2.81 g、99%)。

【0 2 8 3】

中間体 17

【化 2 1 3】



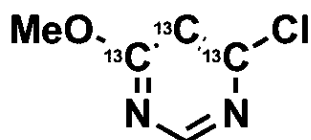
4,6-ジクロロピリミジン-4,5,6-¹³C₃：オキシ塩化リン溶液(40.4 g、24.5 mL、263 mmol)に、ピリミジン-4,6-ジオール-4,5,6-¹³C₃(2.82 g、24.5 mmol)を一度に加え、その後N,N-ジメチルアニリン(4.75 g、4.97 mL、39.2 mmol)を加えた。得られた混合物を2時間加

熱還流した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、水（50 mL）に注いだ。固体を濾過し、乾燥して、1.26 gの表題化合物を得た。残った溶液をEtOAcで抽出した（2×100 mL）。この有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、さらに1.2 gを得た。これらの粗生成物を合わせ、SiO₂で精製して、表題化合物を得た（1.85 g、50%）。

【0284】

中間体18

【化214】



10

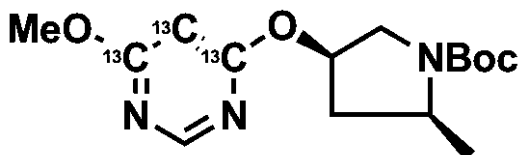
4-クロロ-6-メトキシピリミジン-4,5,6-¹³C₃:ナトリウム（95 mg、4.11 mmol）及びメタノール（1.2 g、1.53 mL、38 mmol）から調製したナトリウムメトキシド溶液を、4,6-ジクロロピリミジン-4,5,6-¹³C₃（624 mg、4.11 mmol）のメタノール（4.6 mL）溶液に滴下し、温度を室温に維持した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、その後さらなるナトリウムメトキシド（0.5当量）を加えた。その混合物を、30分間攪拌し、その後DCM（12 mL）で希釈し、水（10 mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物を得た（426 mg、70%）。

20

【0285】

中間体19

【化215】



tert-ブチル（2S,4R）-4-（（6-メトキシピリミジン-4-イル-4,5,6-¹³C₃）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート：3口丸底フラスコに、THF（10.3 mL）を入れ、NaH（60% 鉱油溶液、0.43 g、10.8 mmol）をゆっくりと加えた。tert-ブチル（2S,4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート（1.60 g、7.71 mmol）を加え、その混合物を30分間攪拌した。別の丸底フラスコに、4-クロロ-6-メトキシピリミジン-4,5,6-¹³C₃（1.14 g、7.71 mmol）を含むTHF（3.43 mL）を入れた。この溶液を60℃まで加熱し、前述の混合物をこの温度でゆっくりと加えた。得られた混合物を60℃まで1.5時間加熱し、その後その混合物を室温まで冷却し、飽和NH₄Cl水溶液を加えた（4 mL）。その有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を、SiO₂で精製し、表題化合物を得た（1.30 g、54%）。

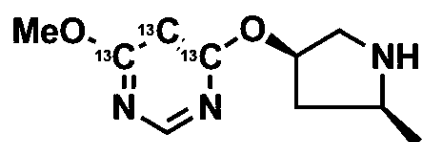
30

40

【0286】

中間体20

【化216】



4-メトキシ-6-（（（3R,5S）-5-メチルピロリジン-3-イル）オキシ）ピリミジン-4,5,6-¹³C₃:3口丸底フラスコ内で、tert-ブチル（2S,4

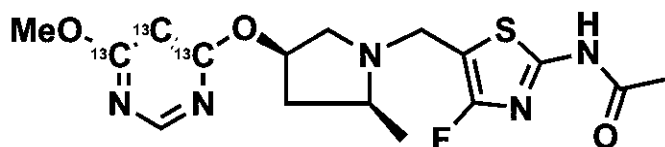
50

R) - 4 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 - $^{13}\text{C}_3$) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 3 0 g , 4 . 2 0 mmol) を DCM に溶解した。その溶液を 0 °C まで冷却し、TFA (2 . 9 0 g , 1 . 9 mL , 2 5 . 0 mmol) を滴下した。その混合物を室温で終夜撹拌した。さらなる TFA (1 . 5 当量) を加え、撹拌を室温で終夜続けた。この混合物を 0 °C まで冷却した。2 M の NaOH (水溶液) を pH = 1 1 になるまで加えた。層を分離し、アルカリ水層を、DCM を用いて抽出した (2 × 5 0 mL) 。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、7 8 6 mg の表題化合物を得た。

【 0 2 8 7 】

実施例 1 - 1 5 3

【 化 2 1 7 】

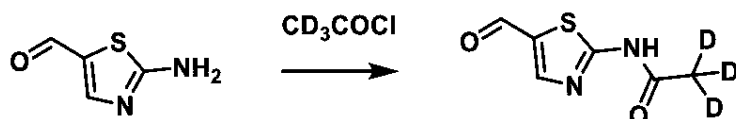


N - (4 - フルオロ - 5 - ((2 S , 4 R) - 4 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 - $^{13}\text{C}_3$) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 . 4 0 g , 1 1 . 1 mmol) 、 4 - メトキシ - 6 - ((3 R , 5 S) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 4 , 5 , 6 - $^{13}\text{C}_3$ (0 . 7 8 6 g , 3 . 7 0 mmol) 及び酢酸 (4 4 5 mg , 4 2 4 μL , 7 . 4 1 mmol) を、酢酸エチル (1 5 . 7 g , 1 7 mL , 1 7 8 mmol) に溶解した。この混合物を 4 0 °C まで加温し、その温度で 5 分間撹拌した。その後、N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミド (7 1 8 mg , 3 . 8 1 mmol) を一度に加えた。この反応物を 4 0 ~ 5 0 °C で 2 時間撹拌した。1 M の HCl 水溶液 (5 mL) をゆっくりと加えた。層を分離し、有機層を 1 M の HCl 水溶液 (1 0 mL) で再度抽出した。合わせた酸性層を 0 °C まで冷却し、pH = 1 1 になるまで 2 M の NaOH 水溶液 (2 0 mL) で塩基性化した。固体が沈殿した。その混合物を撹拌し、室温まで冷却した後、DCM (5 0 mL) をその混合物に加え、層を分離した。その水層を再度 DCM (5 0 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た (1 . 3 6 g) 。この固体を MeOH (5 mL) に懸濁し、還流にて 1 0 分間撹拌した。その混合物を濾別し、固体を冷 MeOH で洗浄して、4 8 5 mg の表題化合物を得た。その溶液を濃縮したところ、さらなる固体が沈殿した。その固体を濾過して、さらに 2 1 7 mg を得た。合計 7 0 2 mg の表題化合物が得られた。LCMS (EI) : [M + H] 3 8 5 . 4 .

【 0 2 8 8 】

中間体 2 1

【 化 2 1 8 】



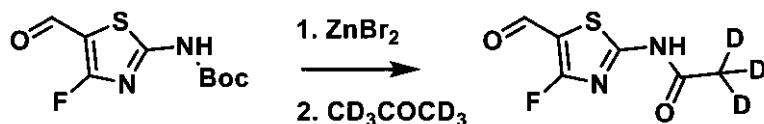
N - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミド - 2 , 2 , 2 - d_3 : 2 - アミノチアゾール - 5 - カルバルデヒド (4 9 1 mg , 3 . 8 3 mmol) 及びピリジン (9 3 0 μL , 1 1 mmol) の DCM (1 0 . mL) 溶液に、アセチル - d_3 クロリド (5 5 0 μL , 7 . 7 mmol) を 0 °C で滴下した。この反応混合物を室温で 3 日間撹拌し、その後蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸エチルのジクロロメタン溶液を溶離液として使用して精製し、表題化合物を得た (4 5 2 mg , 収率 6 8 %) 。LCMS (ESI) : [M + H] 1 7 4 . 1 . ^1H NMR : (4 0 0 MHz

z, メタノール-d₄) δ 9.93 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

【0289】

中間体 22

【化219】



N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミド-2,2,2-d₃:

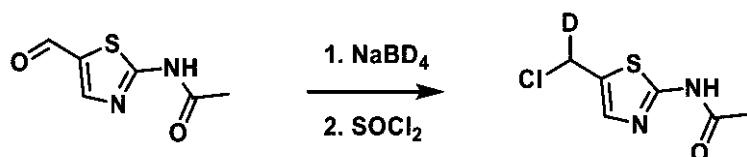
ステップ1: 2-アミノ-4-フルオロチアゾール-5-カルバルデヒド: 臭化亜鉛 (1.38 g、6.13 mmol) を、tert-ブチル (4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) カルバメート (503 mg、2.04 mmol) の DCM (12.5 mL) 混合物に室温で加えた。この反応物を 40 °C で終夜攪拌し、その後室温まで冷却した。混合物の 20 % を除去した。残りの混合物をエーテルで希釈し、濾過し、その後エーテルで洗浄して、表題化合物を淡黄色の固体として得 (376 mg、収率 15.8 %、調整される)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS (ESI): [M+H] 146.9. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.60 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -95.27 (br s, 1F).

ステップ2: N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミド-2,2,2-d₃: 2-アミノ-4-フルオロチアゾール-5-カルバルデヒド (100 mg、0.684 mmol) 及びピリジン (170 μL、2.1 mmol) を含む DCM (2.5 mL) を 0 °C まで冷却した。無水酢酸-2,2,2-d₃ (130 μL、1.4 mmol) をゆっくりと加えた後、室温で 1 日攪拌した。反応物を蒸発させ、次いでその残渣を水、酢酸エチル間で分配した。有機物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。サンプルをシリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物まで精製した (23 mg、収率 1.8 % または 2 ステップで収率 2.8 %). ¹H NMR: (600 MHz, メタノール-d₄) δ 9.89 (s, 1H). ¹⁹F NMR: (565 MHz, メタノール-d₄) δ -100.90 (br s, 1F).

【0290】

中間体 23

【化220】



N-(5-(クロロメチル-d)チアゾール-2-イル)アセトアミド:

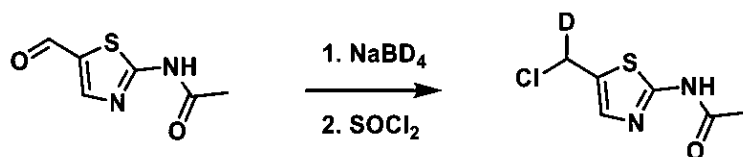
ステップ1: N-(5-(ヒドロキシメチル-d)チアゾール-2-イル)アセトアミド: N-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミド (300. mg、1.76 mmol) の 0 °C の MeOH (3.3 mL) 及び THF (5.0 mL) 攪拌溶液に、重水素化ホウ素ナトリウム (147 mg、3.51 mmol) をゆっくりと加え、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その反応物を、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えてクエンチした。この反応物を濃縮し、NH₄Cl 水溶液で処理し、EtOAc で抽出し (3x)、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、表題化合物を得た (221 mg、収率 72 %). LCMS (ESI): [M+H] 174.1. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.28 (d, J = 1.00 Hz, 1H)

, 4.68–4.70 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

【0291】

中間体24

【化221】



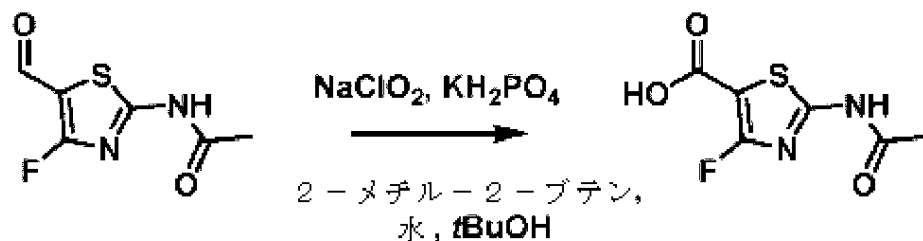
N-(5-(クロロメチル-d)チアゾール-2-イル)アセトアミド:

ステップ1: N-(5-(ヒドロキシメチル-d)チアゾール-2-イル)アセトアミド: N-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミド (300 mg、1.76 mmol) の0℃のMeOH (3.3 mL) 及びTHF (5.0 mL) 攪拌溶液に、重水素化ホウ素ナトリウム (147 mg、3.51 mmol) をゆっくりと加え、その混合物を室温で2時間攪拌した。その反応物を、飽和NH₄Cl水溶液を加えてクエンチした。この反応物を濃縮し、NH₄Cl水溶液で処理し、EtOAcで抽出し (3 x)、飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、表題化合物を得た (221 mg、収率72%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 174.1. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.28 (d, J=1.00 Hz, 1H), 4.68–4.70 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

【0292】

中間体25

【化222】



2-アセトアミド-4-フルオロチアゾール-5-カルボン酸: N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミド (500 mg、2.66 mmol)、リン酸一カリウム (1.09 g、7.98 mmol) の水 (5.0 mL) 溶液及び2-メチル-2-ブテン (3.7 mL、35 mmol) を含むtert-ブタノール (28 mL) の攪拌混合物に、亜塩素酸ナトリウム (1.80 g、16.0 mmol、純度80%) を含む水 (3.0 mL) を氷浴冷却下で滴下した。この混合物を室温で終夜攪拌した。この反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を5%クエン酸溶液、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。サンプルをシリカゲルクロマトグラフィーにより、0~50%のメタノールを含む塩化メチレンを溶離液として使用して精製した。25%の出発物質を含む単離物質から450 mgを単離した。分取HPLC (ACN/H₂O、0.1% TFA修飾剤) により320 mgを再精製し、表題化合物を得た (174 mg、調整収率45%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 205.0. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 2.22 (s, 3H). ¹⁹F NMR: (376 MHz, メタノール-d₄) δ -97.03 (s, 1F).

【0293】

中間体26

10

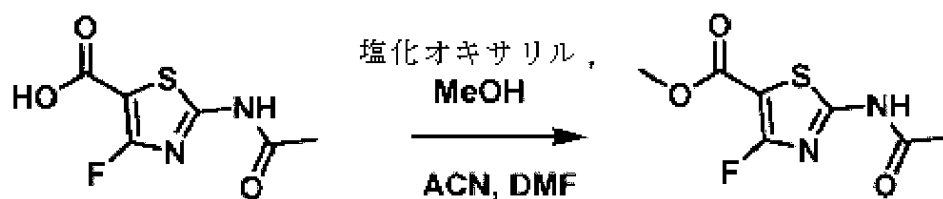
20

30

40

50

【化 2 2 3】

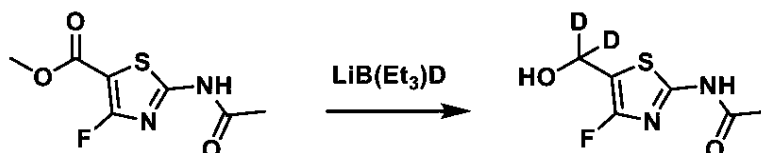


メチル 2-アセトアミド-4-フルオロチアゾール-5-カルボキシレート：20 mL のバイアルに、2-アセトアミド-4-フルオロチアゾール-5-カルボン酸（50. mg、0.25 mmol）及び塩化オキサリル（26 μ L、0.31 mmol）をアセトニトリル（1.0 mL）に溶解した。5 分後、DMF（10. μ L、0.13 mmol）を室温で滴下したところ、多くのガスが発生した。この反応物を室温で 2 時間攪拌した。メタノール（1.0 mL）を一度に加え、その反応物を室温で終夜攪拌した。この溶媒を真空中で除去し、得られた残渣を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、その後ブラインで洗浄した。有機物を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下蒸発させて、粗製の表題化合物を得た（33 mg、収率 63%）。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 219.1. ¹H NMR：（400 MHz, メタノール-d₄） δ 3.83（s, 3H），2.22（s, 3H）。¹⁹F NMR：（376 MHz, メタノール-d₄） δ -96.25（s, 1F）。

【0 2 9 4】

中間体 27

【化 2 2 4】



N-(4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル-d₂)チアゾール-2-イル)アセトアミド：メチル 2-アセトアミド-4-フルオロチアゾール-5-カルボキシレート（33 mg、0.15 mmol）の攪拌トルエン（1.0 mL）混合物に、重水素化トリエチルホウ素リチウム（310 μ L、1 M の THF 溶液）を 0℃ でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後 0℃ まで冷却し、さらなる重水素化トリエチルホウ素リチウム（310 μ L、1 M の THF 溶液）をゆっくりと加え、その反応物を室温で 3 日間攪拌した。この反応物を 0℃ まで冷却し、メタノール（0.2 mL）を極めてゆっくりと加え、続いて 5% クエン酸溶液（4 mL）を加えた（ガス発生を伴う）。この混合物を室温で 10 分間攪拌し、その後酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸エチルを含むヘプタンを溶離液として使用して精製し、表題化合物を得た（11 mg、収率 38%）。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 193.1. ¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄） δ 2.18（s, 3H）。¹⁹F NMR：（376 MHz, メタノール-d₄） δ -118.83（s, 1F）。

【0 2 9 5】

中間体 28

10

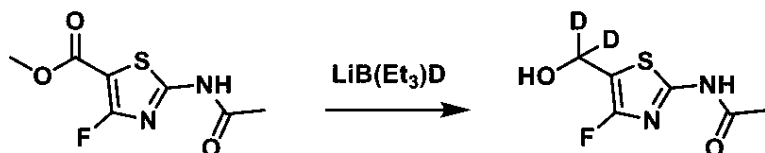
20

30

40

50

【化 2 2 5】

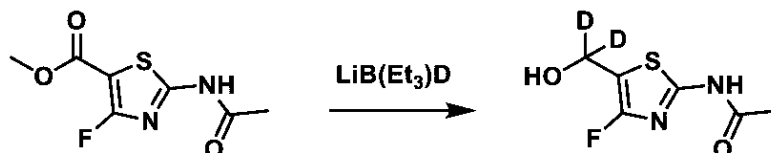


N-(4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル-d₂)チアゾール-2-イル)アセト
 アミド：メチル2-アセトアミド-4-フルオロチアゾール-5-カルボキシレート（3
 3mg、0.15mmol）の攪拌トルエン（1.0mL）混合物に、重水素化トリエチ
 ルホウ素リチウム（310μL、1MのTHF溶液）を0℃でゆっくりと加えた。反応混
 合物を室温で1時間攪拌し、その後0℃まで冷却し、さらなる重水素化トリエチルホウ素
 リチウム（310μL、1MのTHF溶液）をゆっくりと加え、その反応物を室温で3日
 間攪拌した。この反応物を0℃まで冷却し、メタノール（0.2mL）を極めてゆっく
 りと加え、続いて5%クエン酸溶液（4mL）を加えた（ガス発生を伴う）。この混合物を
 室温で10分間攪拌し、その後酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸
 ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸
 エチルを含むヘプタンを溶離液として使用して精製し、表題化合物を得た（11mg、収
 率38%）。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 193.1。 ¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 2.18（s，3H）。 ¹⁹F NMR：（376 MHz，
 メタノール-d₄）δ -118.83（s，1F）。

【0296】

中間体29

【化 2 2 6】



N-(4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル-d₂)チアゾール-2-イル)アセト
 アミド：メチル2-アセトアミド-4-フルオロチアゾール-5-カルボキシレート（3
 3mg、0.15mmol）の攪拌トルエン（1.0mL）混合物に、重水素化トリエチ
 ルホウ素リチウム（310μL、1MのTHF溶液）を0℃でゆっくりと加えた。反応混
 合物を室温で1時間攪拌し、その後0℃まで冷却し、さらなる重水素化トリエチルホウ素
 リチウム（310μL、1MのTHF溶液）をゆっくりと加え、その反応物を室温で3日
 間攪拌した。この反応物を0℃まで冷却し、メタノール（0.2mL）を極めてゆっく
 りと加え、続いて5%クエン酸溶液（4mL）を加えた（ガス発生を伴う）。この混合物を
 室温で10分間攪拌し、その後酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸
 ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸
 エチルを含むヘプタンを溶離液として使用して精製し、表題化合物を得た（11mg、収
 率38%）。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 193.1。 ¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 2.18（s，3H）。 ¹⁹F NMR：（376 MHz，
 メタノール-d₄）δ -118.83（s，1F）。

【0297】

実施例1-154

10

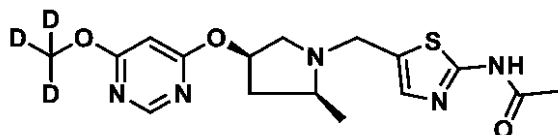
20

30

40

50

【化 2 2 7】

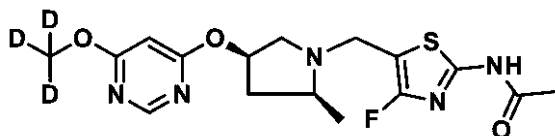


N-(5-((2S,4R)-4-((6-(メトキシ-d₃)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-ブロモ-6-(メトキシ-d₃)ピリミジン、及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 367.2. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (d, J=1.00 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.12 (d, J=0.75 Hz, 1H), 5.29-5.36 (m, 1H), 4.13 (dd, J=1.13, 14.18 Hz, 1H), 3.54 (d, J=14.31 Hz, 1H), 3.10 (d, J=11.55 Hz, 1H), 2.50-2.66 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.77 Hz, 3H).

【0 2 9 8】

実施例 1-155

【化 2 2 8】

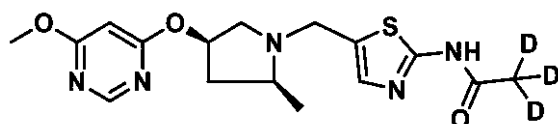


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-(メトキシ-d₃)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-ブロモ-6-(メトキシ-d₃)ピリミジン、及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 385.2. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, J=1.00 Hz, 1H), 6.13 (d, J=1.00 Hz, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 3.96 (dd, J=1.00, 14.56 Hz, 1H), 3.56 (d, J=14.31 Hz, 1H), 3.13 (d, J=11.29 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=5.77, 11.04 Hz, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.77 Hz, 3H). ¹⁹F NMR：(376 MHz, メタノール-d₄) δ -117.94 (s, 1F).

【0 2 9 9】

実施例 1-156

【化 2 2 9】

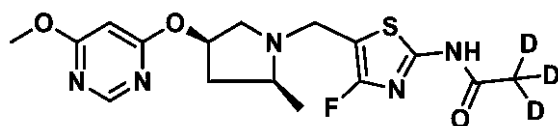


N-(5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド-

2, 2, 2- d_3 : この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミド-2, 2, 2- d_3 から、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 367.2. ^1H NMR: (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.34 (d, $J=0.75$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.13 (d, $J=0.75$ Hz, 1H), 5.27-5.37 (m, 1H), 4.13 (dd, $J=1.00$, 14.31 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (d, $J=14.31$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J=11.29$ Hz, 1H), 2.51-2.67 (m, 3H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6.02$ Hz, 3H). [0300]

実施例1-157

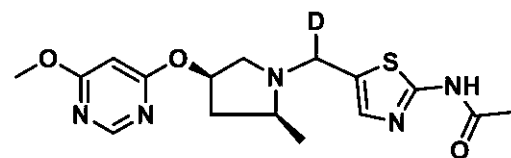
【化230】



N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド-2, 2, 2- d_3 トリフルオロ酢酸塩: この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミド-2, 2, 2- d_3 から、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 385.2. ^1H NMR: (600 MHz, メタノール- d_4) δ 8.43 (br s, 1H), 6.21 (br s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.70 (br d, $J=14.67$ Hz, 1H), 4.46 (br d, $J=14.67$ Hz, 1H), 3.95 (br s, 3H), 3.60-3.81 (m, 3H), 2.95 (br s, 1H), 1.94-2.05 (m, 1H), 1.55 (br s, 3H). ^{19}F NMR: (565 MHz, メタノール- d_4) δ -77.14 (br s, 3F), -110.91 (br s, 1F). [0301]

実施例1-158

【化231】



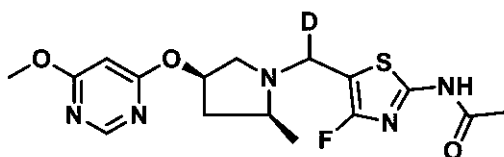
N-(5-((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル-d)チアゾール-2-イル)アセトアミド: この表題化合物は、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-(クロロメチル-d)チアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI): [M+H] 365.1. ^1H NMR: (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.34 (d, $J=1.00$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=0.75$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.11 (s, 0.5H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (s, 0.5H), 3.10 (d, $J=11.29$ Hz, 1H), 2.51-2.69 (

m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.58–1.68 (m, 1 H), 1.25 (dd, J=0.75, 5.77 Hz, 3 H).

【0302】

実施例1-159

【化232】



10

N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル-d)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-(クロロメチル-d)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 383.1. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, J=1.00 Hz, 1H), 6.14 (d, J=1.00 Hz, 1H), 5.29–5.37 (m, 1H), 3.95 (s, 0.5H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (s, 0.5H), 3.10–3.16 (m, 1H), 2.68 (td, J=5.55, 11.23 Hz, 1H), 2.53–2.64 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.56–1.67 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.52 Hz, 3H). ¹⁹F NMR：(376 MHz, メタノール-d₄) δ -117.92 (br s, 1F).

20

【0303】

中間体30

【化233】



30

tert-ブチル(5-(ヒドロキシメチル-d₂)チアゾール-2-イル)カルバメート：重水素化リチウムアルミニウム(54mg、1.3mmol)を、0℃のエチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)チアゾール-5-カルボキシレート(300mg、1.10mmol)のTHF(5.0mL)溶液に加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後5mLのエーテルで希釈し、0℃まで冷却し、水(55μL)を滴下して注意深くエンチした。10分後、15%NaOH水溶液(55μL)を加え、次に165μLの水を加えた。さらに10分後、この混合物をCELITE(登録商標)のパッドを通して濾過し、エーテルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。その粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、EtOAcを含むヘプタンを溶離液として使用して精製し、表題化合物を得た(93mg、収率37%)。LCMS (ESI)：[M+Na] 255.1. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.19 (s, 1H), 1.54 (s, 9H).

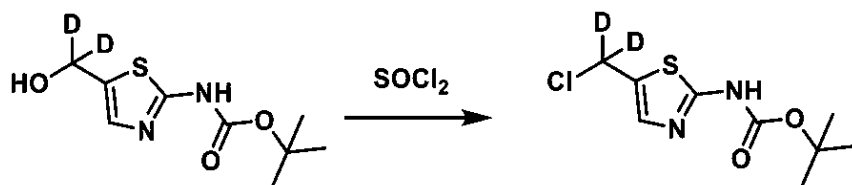
40

【0304】

中間体31

50

【化234】

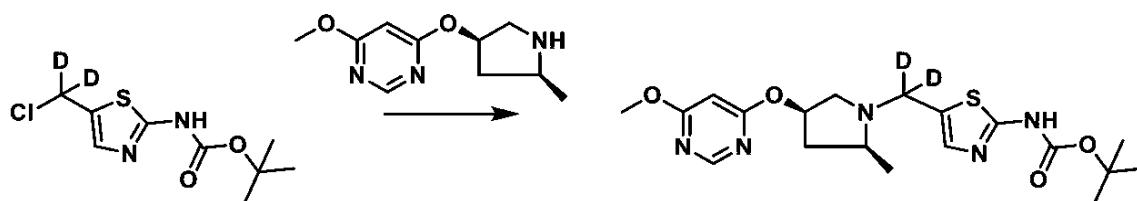


tert-ブチル (5-(クロロメチル-d₂)チアゾール-2-イル) カルバメート
：塩化チオニル (120 μ L、1.6 mmol) を、0℃のtert-ブチル (5-(ヒドロキシメチル-d₂)チアゾール-2-イル) カルバメート (93 mg、0.40 mmol) のDCM (1.0 mL) 混合物に加えた。この反応混合物を0℃で2時間攪拌し、その後真空濃縮して、表題化合物を得た (111 mg)。メチルエーテル (MeOH中のLCMSサンプル) に関するLCMS (ESI) : [M-C₄H₈+H]⁺ 191.1.

【0305】

中間体32

【化235】

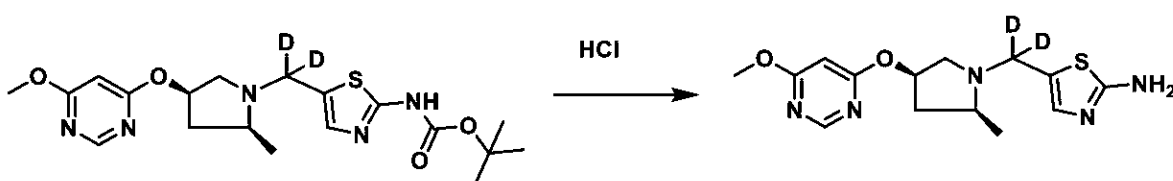


tert-ブチル (5-((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル-d₂) チアゾール-2-イル) カルバメート : 4-メトキシ-6-((3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) ピリミジン (93 mg、0.44 mmol) をアセトニトリル (1.0 mL) に溶解し、TEA (250 μ L、1.8 mmol) を滴下した。tert-ブチル (5-(クロロメチル-d₂)チアゾール-2-イル) カルバメート (111 mg、0.44 mmol) をアセトニトリル (2.0 mL) 溶液として滴下した。2時間後、反応物を蒸発乾固させ、水及び酢酸エチル間で分配した。有機物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、3:1 酢酸エチル/エタノール (2% NH₄OHを含む) を含むヘプタンを溶離液として使用して精製し、表題化合物を得た (110 mg、収率59%)。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ 424.2. ¹H NMR : (600 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.29-5.38 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.10 (d, J=11.74 Hz, 1H), 2.53-2.68 (m, 3H), 1.63 (ddd, J=3.67, 8.99, 13.02 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.25 (d, J=5.87 Hz, 3H).

【0306】

中間体33

【化236】



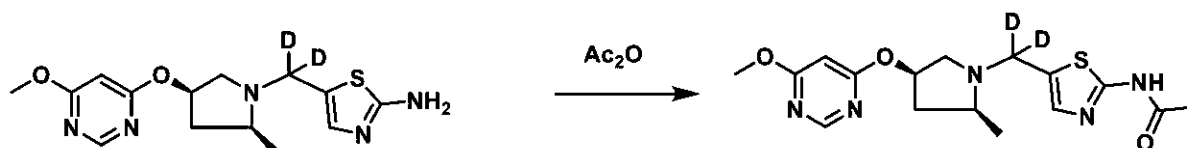
5-((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ)-2

ーメチルピロリジン-1-イル)メチル-d₂)チアゾール-2-アミン塩酸塩:tert-ブチル(5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル-d₂)チアゾール-2-イル)カルバメート(50.mg、0.12mmol)をDCM(1.0mL)に溶解し、これに、塩化水素(0.30mL、4Mのジオキサン溶液)を加えた。この反応物を室温で4時間攪拌し、その後蒸発乾固させ、DCMと共蒸留し、表題化合物をHCl塩として得た。LCMS(ESI):[M+H]⁺ 324.1.

【0307】

実施例1-160

【化237】

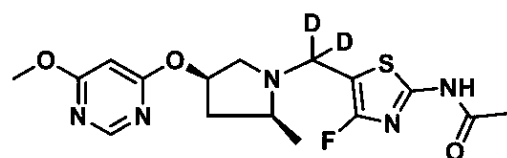


N-(5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル-d₂)チアゾール-2-イル)アセトアミド:5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル-d₂)チアゾール-2-アミン(0.12mmol、x塩酸塩)をDCM(2.0mL)及びピリジン(50.μL、0.62mmol)に取った。これに、無水酢酸(27μL、0.29mmol)を加え、続いてさらなるピリジン(1mL、12mmol)及び無水酢酸(35μL、0.38mmol)を加えた。この反応物を室温で終夜攪拌し、その後蒸発乾固させ、水で希釈し、EtOAcで抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。サンプルをシリカゲルクロマトグラフィーにより、3:1酢酸エチル/エタノール(2% NH₄OHを含む)を含むヘプタンを溶離液として使用して精製し、表題化合物を得た(17mg、2ステップで収率32%)。LCMS(ESI):[M+H]⁺ 366.1.¹H NMR:(600 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.29-5.36 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.09 (d, J=11.01 Hz, 1H), 2.52-2.68 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.25 (d, J=5.14 Hz, 3H).

【0308】

実施例1-161

【化238】



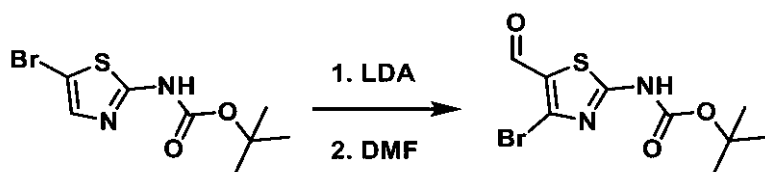
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル-d₂)チアゾール-2-イル)アセトアミド:この表題化合物は、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-(クロロメチル-d₂)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。LCMS(ESI):[M+H]⁺ 384.2.¹H NMR:(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, J=0.75 Hz, 1H), 6.13 (d, J=1.00 Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.13 (d, J=11.55 Hz,

, 1 H), 2.68 (dd, J=6.27, 11.29 Hz, 1 H), 2.51–2.63 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.56–1.66 (m, 1 H), 1.24 (d, J=5.77 Hz, 3 H). ^{19}F NMR: (376 MHz, メタノール- d_4) δ -117.92 (s, 1 F).

【0309】

中間体 34

【化239】



10

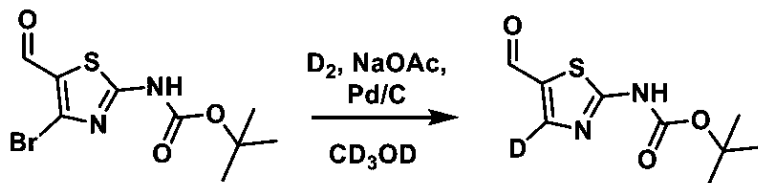
tert-ブチル (4-ブロモ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) カルバメート: ジイソプロピルアミン (3.3 mL、23 mmol) の 0°C の THF (20 mL) 溶液に、n-ブチリチウム (14.8 mL、1.6 M のヘキサン溶液) をゆっくりと加えた。この反応物を 20 分間攪拌し、その後 tert-ブチル (5-ブロモチアゾール-2-イル) カルバメート (2.00 g、7.16 mmol) を THF (20 mL) 溶液としてゆっくりと加えた。その混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、その後 DMF (1.8 mL、23 mmol) を加えた。その溶液を室温で 2 時間攪拌した。EA 及び水を加え、層を分離し、有機物をブラインで洗浄した。その有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。その粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸エチルを含むヘプタンを溶離液として使用して精製し、表題化合物を得た (1.53 g、収率 70%)。81 Br に関する LCMS (ESI): [M+H] 308.9. ^1H NMR: (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.83 (s, 1 H), 1.56 (s, 9 H).

20

【0310】

中間体 35

【化240】



30

tert-ブチル (5-ホルミルチアゾール-2-イル-4-d) カルバメート: tert-ブチル (4-ブロモ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) カルバメート (202 mg、0.66 mmol) 及び酢酸ナトリウム (113 mg、1.38 mmol) の混合物を含むフラスコに、窒素下、パラジウム炭素 (91 mg、10%) 及び無水メタノール- d_4 (5.0 mL) を加えた。重水素ガスを、この懸濁液に攪拌下 15 分間ゆっくりとバブリングし、その後激しく攪拌しながらこの反応フラスコを重水素ガスで満たしたバルーンに終夜接続した。このパラジウム黒を濾別し、メタノールですすいだ。濾液を濃縮した。残渣を水、EtOAc に取った。有機物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、表題化合物を得た (131 mg、収率 87%)。LCMS (ESI): [M-C₄H₈+H] 174.1. ^1H NMR: (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.87 (s, 1 H), 1.56 (s, 9 H).

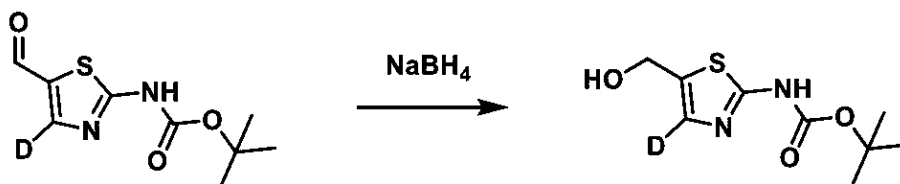
40

【0311】

中間体 36

50

【化 2 4 1】

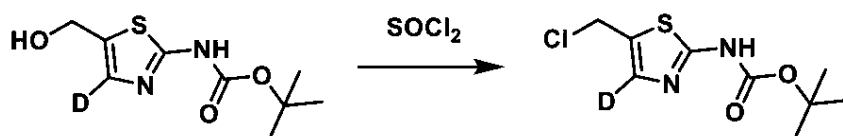


tert-ブチル (5- (ヒドロキシメチル) チアゾール-2-イル-4-d) カルバメート: tert-ブチル (5-ホルミルチアゾール-2-イル-4-d) カルバメート (131mg、0.57mmol) の MeOH (1.4mL) 及び THF (2.2mL) の 0℃ 攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (58mg、1.5mmol) をゆっくりと加え、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その反応物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (2mL) を滴下してクエンチした。この反応物を濃縮し、NH₄Cl 水溶液で処理し、EtOAc で抽出し (3x)、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、表題化合物を得た (128mg、収率 97%)。LCMS (ESI): [M+Na] 254.1. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.68 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

【0312】

中間体 37

【化 2 4 2】

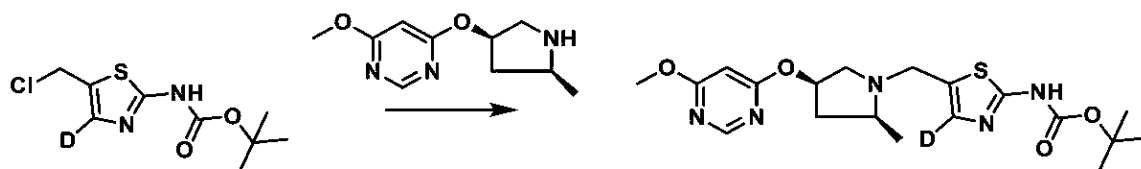


tert-ブチル (5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル-4-d) カルバメート: 塩化チオニル (160μL、2.2mmol) を、0℃ の tert-ブチル (5- (ヒドロキシメチル) チアゾール-2-イル-4-d) カルバメート (128mg、0.55mmol) の DCM (1.4mL) 混合物に加えた。この反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、その後真空中で濃縮して、粗製の表題化合物を得た。メチルエーテル (メタノール中の LCMS サンプル) に関する LCMS (ESI): [M-C₄H₈+H] 190.1.

【0313】

中間体 38

【化 2 4 3】

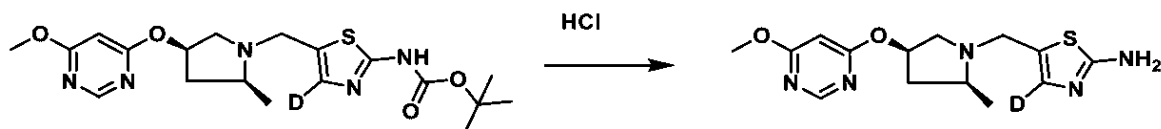


tert-ブチル (5- ((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル-4-d) カルバメート: 4-メトキシ-6-((3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)ピリミジン (128mg、0.61mmol) をアセトニトリル (1.5mL) に溶解し、これに、TEA (340μL、2.45mmol) を滴下した。tert-ブチル (5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル-4-d) カルバメート (0.55mmol) をアセトニトリル (1.5mL) 溶液として攪拌しながら滴下した。2 時間後、反応物を蒸発乾固させ、水及び酢酸エチル間で分配した。有機物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗製物質をシリカゲルク

ロマトグラフィーにより、3：1酢酸エチル／エタノール（2%NH₄OHを含む）を含むヘプタンを溶離液として使用して精製し、表題化合物を得た（177mg、2ステップで収率68%）。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 423.2。¹HNMR：（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.34（d，J=0.75 Hz，1H），6.14（d，J=0.75 Hz，1H），5.29-5.35（m，1H），4.11（d，J=14.06 Hz，1H），3.92（s，3H），3.54（d，J=14.31 Hz，1H），3.11（d，J=11.29 Hz，1H），2.50-2.68（m，3H），1.57-1.66（m，1H），1.54（s，9H），1.24（d，J=5.77 Hz，3H）。

中間体39

【化244】

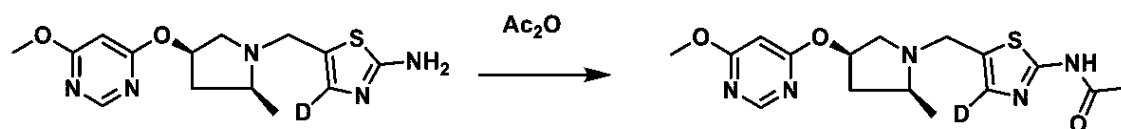


5-((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-4-d-2-アミン塩酸塩：tert-ブチル(5-((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル-4-d)カルバメート（78mg、0.18mmol）をDCM（1.5mL）に溶解し、塩化水素（460μL、4Mのジオキサン溶液）を加えた。この反応物を室温で4時間攪拌し、その後その反応物を蒸発乾固させ、MeOHと1回共蒸留し、次いでDCMと2回共蒸留し、表題化合物を得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 323.1。

【0314】

実施例1-162

【化245】

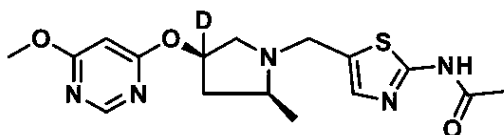


N-(5-((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル-4-d)アセトアミド：5-((2S, 4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-4-d-2-アミン（0.18mmol、x塩酸塩）をDCM（1.5mL）及びピリジン（1.0mL）に取った。これに無水酢酸（52μL、0.55mmol）を加えた。この反応物を室温で終夜攪拌し、その後蒸発乾固させ、水で希釈し、EtOAcで抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、3：1酢酸エチル／エタノール（2%NH₄OHを含む）を含むヘプタンを溶離液として使用して精製し、表題化合物を得た（22mg、2ステップで収率32%）。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 365.2。¹HNMR：（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.33（d，J=1.00 Hz，1H），6.13（d，J=0.75 Hz，1H），5.29-5.35（m，1H），4.13（d，J=14.06 Hz，1H），3.92（s，3H），3.55（d，J=14.05 Hz，1H），3.10（d，J=11.55 Hz，1H），2.50-2.67（m，3H），2.19（s，3H），1.58-1.67（m，1H），1.24（d，J=5.77 Hz，3H）。

【0315】

実施例 1-163

【化 246】

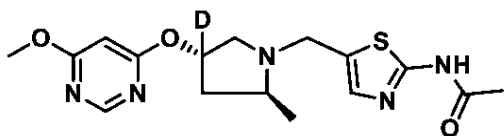


N-((5-((2S,4R)-4-((6-methoxypyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)-4-d-methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート-4-d、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及び N-((5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。生成物の混合物を、HPLC [XSelect CSH Prep C18 OBD 5µm 30×100mm、方法: (A) 95% {H₂O} // (B) 5% {アセトニトリル} w/o. 2% NH₄OH (初期条件は0.5分間保持)、その後、12分間かけて50% (A) / 50% (B) への直線勾配 (流量: 50mL/分)] に続いて、SFC [CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5µm、方法: 40% IPA w/o. 1% DEAを含むCO₂ (流量: 100mL/分、ABPR120パール、MBPR60psi、カラム温度40℃)] により、個々のジアステレオマーに分離した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 365.2. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (d, J=0.75 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.13 (d, J=0.75 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=0.88, 14.18 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (d, J=14.06 Hz, 1H), 3.09 (d, J=11.29 Hz, 1H), 2.63 (d, J=11.55 Hz, 1H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.23-1.27 (m, 3H).

【0316】

実施例 1-164

【化 247】



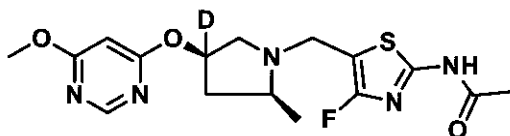
N-((5-((2S,4S)-4-((6-methoxypyrimidin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)-4-d-methyl)thiazol-2-yl)acetamide: この表題化合物は、tert-ブチル(2S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート-4-d、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及び N-((5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。生成物の混合物を、HPLC [XSelect CSH Prep C18 OBD 5µm 30×100mm、方法: (A) 95% {H₂O} // (B) 5% {アセトニトリル} w/o. 2% NH₄OH (初期条件は0.5分間保持)、その後、12分間かけて50% (A) / 50% (B) への直線勾配 (流量: 50mL/分)] に続いて、SFC [CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5µm、方法: 40% IPA w/o. 1% DEAを含むCO₂ (流量: 100mL/分、ABPR120パール、MBPR60psi、カラム温度40℃)] により、個々のジアステレオマーに分離した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 365.2. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.08 (d, J=0.75 Hz, 1H), 4.13 (d, J=14.05 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (d, J=14.31 Hz, 1H), 3.54 (d, J=

11.04 Hz, 1H), 2.84–2.93 (m, 1H), 2.50 (d, J = 11.29 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (dd, J = 6.15, 13.93 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 10.29, 13.80 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.02 Hz, 3H).

【0317】

実施例1-165

【化248】

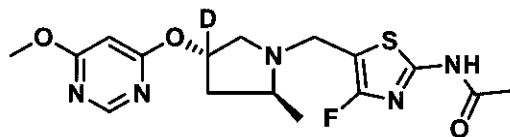


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-4-d)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート-4-d、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。生成物の混合物を、SFC [CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5µm、方法：45% MeOH w/0.1% DEAを含むCO₂ (流量：100mL/分、ABPR120パール、MBPR40psi、カラム温度40℃)]により、個々のジアステレオマーに分離した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 383.2. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 1.00, 14.56 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (d, J = 14.56 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.29 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 11.29 Hz, 1H), 2.50–2.62 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.55–1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J = 5.77 Hz, 3H). ¹⁹F NMR：(376 MHz, メタノール-d₄) δ -117.94 (s, 1F).

【0318】

実施例1-166

【化249】



N-(4-フルオロ-5-((2S,4S)-4-((6-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-4-d)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：この表題化合物は、tert-ブチル(2S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート-4-d、4-クロロ-6-メトキシピリミジン、及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1と同様に調製した。生成物の混合物を、SFC [CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5µm、方法：45% MeOH w/0.1% DEAを含むCO₂ (流量：100mL/分、ABPR120パール、MBPR40psi、カラム温度40℃)]により、個々のジアステレオマーに分離した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 383.2. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 0.75, 14.81 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (d, J = 14.56 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 10.7

9 Hz, 1H), 2.80–2.92 (m, 1H), 2.52 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (dd, J=6.15, 13.93 Hz, 1H), 1.86 (dd, J=10.16, 13.93 Hz, 1H), 1.20 (d, J=6.02 Hz, 3H). ^{19}F NMR: (376 MHz, メタノール-d₄) δ -118.18 (s, 1F).

【0319】

生物学データ

【0320】

OGA酵素の阻害に関する生化学アッセイ

【0321】

組み換え完全長ヒトOGA酵素は、Origeneから購入した。4-MUGlcNAc基質は、Sigmaから購入した。他の試薬はすべて、SigmaまたはFisherから購入した。アッセイ用緩衝液は、pH 6.4のマッキルベイン緩衝液系（0.1Mのクエン酸と混合した0.2MのNa₂HPO₄）及び0.01% BSAからなる。反応物は、1 nMのOGA、100 μ Mの4-MUGlcNAc (K_m)、及び最終体積10 μ Lの化合物からなる。反応物を90分間、室温でインキュベートし、3Mのグリシン40 μ L、pH 10でクエンチし、Perkin Elmer Envisionプレートリーダー（Ex: 355 nm / Em: 460 nm）で読み取った。20 μ Mから開始して4倍希釈を行う10点用量応答で、化合物を試験した。データは、可変勾配による4パラメータフィットを用いたGraphPad Prismを用いてフィッティングした。

【0322】

細胞OGA-タウのMSDアッセイの説明

【0323】

HEK-293T細胞に、リポフェクタミンを使用してOGT及びタウ-V5プラスミドをトランスフェクトし、終夜増殖させた。翌日、細胞を回収し、96ウェルのプレートに、ウェル当たり1 $\times$ 10⁵細胞で再播種した。細胞を37℃で4時間インキュベートした後、化合物を1 μ M、3倍希釈で10点用量設定にて加えた。細胞のプレートを化合物とともに37℃で終夜インキュベートした。翌日、培地を穏やかに吸引してウェルから除去し、プロテアーゼとホスファターゼのカクテルと混合した1倍の細胞溶解用緩衝液120 μ Lを各ウェルに加えた。凍結融解を-80℃で行った後、混合し、その後、タウを捕捉するためのV5-タグ抗体でコートしたMSDプレートに50 μ L移した。MSDプレートを、プレートシェーカー上で、4℃にて終夜インキュベートした。翌日、プレートを洗浄し、タウ-S400-GlcNAc抗体とともに2時間インキュベートした後、ウサギスルホタグ抗体で発色させた。最終的な読み出しは、MSD600リーダーで行った。このデータを、GraphPadまたはGenedataを使用して分析し、そのデータを正規化し、活性%対化合物濃度の対数をプロットした。IC₅₀値は、4パラメータフィットから得た。

【0324】

ラット肝臓ミクロソーム安定性アッセイの説明

【0325】

化合物（最終濃度1 μ M）を、ラット肝臓ミクロソーム（0.5 mg/mL）とともに、3.3 mMの塩化マグネシウムを加えた0.1 Mリン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4）中、1 mMニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸（NADPH）の存在下または非存在下で、37℃にてインキュベートした。NADPHの添加（またはNADPHの非存在下での反応のための化合物の添加）後0、5、10、15、25及び40分のアリコート（40 μ L）を、40 ng/mLの8-シクロペンチル-1,3-ジブロピルキサンチン（CPDPX、内部標準）を含む160 μ Lのアセトニトリル：メタノール（1:1 v/v）を含む個々の96ウェルプレートのウェルに移した。これらのサンプルを含むプレートを遠心し（10分、3220 $\times$ g）、各ウェルから上清50 μ Lを、300 μ Lの20:80:0.1アセトニトリル／水／ギ酸を含む清浄な分析用サンプルの96ウェ

ルプレートのウェルに移し、混合し、その後、サンプル分析用のLC/MS/MSシステムに直接入れた。

【0326】

安定性アッセイのためのHPLC及び質量分析計の条件

【0327】

このLC/MS/MSシステムは、Triple Quad 5500質量分析計（AB Sciex, Foster City, CA）に接続された超高スループットRapid Fire（登録商標）300システム（Agilent Technologies, Santa Clara, CA）で構成した。サンプルのロードと洗浄は、移動相Aとして0.1%ギ酸を含む水を使用し、Rapid Fire（登録商標）C4カートリッジで行い、サンプル溶出は、0.1%ギ酸を含むアセトニトリル：メタノール（1：1 v/v）を移動相Bとして使用した。

【0328】

【表1】

Rapid Fire（登録商標）操作条件：

表1：Rapid Fire（登録商標）フロープログラムプロセス	持続時間（m s）	移動相	流量（mL／分）
吸引	1200	A	1.0
ロード／洗浄	4000	A	1.0
溶出	7000	B	1.0
再平衡化	500	A	1.0

【0329】

【表2】

質量分析計の操作条件：

表2：MRMパラメータQ1質量（amu）	Q3質量（amu）	ドウェル（ミリ秒）	デクラスタリングポテンシャル	コリジョンエネルギー	コリジョン出口ポテンシャル
305.2	263.1	50	180	30	15
					CPDPX

ソースパラメータ	パラメータ設定
CADガス	9
カーテンガス	30
イオンソースガス1	60
イオンソースガス2	70
イオンスプレー電圧	5500
温度	600

【0330】

データ分析：

【0331】

CLint, app（見かけの固有クリアランス）は、マイクロソームの安定性について次式を使用して計算した。

【数 1】

$$CL_{intapp} = \frac{0.693}{T_{1/2in vitro}} \times \frac{\text{インキュベーション体積}}{\text{ミクロソームタンパク質mg}} \times \frac{\text{ミクロソームタンパク質45mg}}{\text{肝臓グラム}} \times \frac{\text{肝臓20gグラム}}{\text{体重Kg}}$$

ここで、「a」はラットの肝臓 45 グラム / kg 体重を表す。

CL_{int, app}（見かけの固有クリアランス）は、肝細胞の安定性について次式を使用して計算した。CL_{hep}（肝クリアランス）は、ミクロソームについて次式を使用し、

【数 2】

$$CL_{hep} = \frac{Q_h \times CL_{int, app}}{Q_h + CL_{int, app}}$$

10

ラットの Q_h（肝血流量）として 55 mL / 分 / kg を使用して計算した。

【0332】

MDR1-MDCK 排出比アッセイの説明

【0333】

MDR1-MDCK 細胞単層は、96 ウェルの Corning インサートプレートの多孔質ポリエステル膜上でコンフルエントになるまで増殖させた。透過性アッセイ用緩衝液は、10 mM HEPES pH 7.4 を含むハンクス平衡塩類溶液であった。ロペラミド（1 μM）を陽性対照 P-gp 基質として使用した。プロプラノロール及びベスタチン（1 μM）を、それぞれ、高及び低透過性コンパレータとして使用した。

20

【0334】

試験化合物または陽性対照 P-gp 基質 / 透過性コンパレータを、透過性の双方向評価のために、それぞれ、頭頂及び基底膜側室に加えた。受取側緩衝液（トランスポート用緩衝液に 1 % ウシ血清アルブミンを補足）をそれぞれの受取室に加えた。MDR1-MDCK 細胞は、試験化合物と 5 % CO₂ とともに 37 °C で 2 時間インキュベートした。サンプルは、供給室から 0 分と 120 分の両方で収集し、受取室からは 120 分で収集した。試験化合物及び対照化合物の濃度は、LC-MS / MS 分析を使用して特定した。各測定は 3 連で行った。見かけの透過性（P_{app}）、排出比、及び物質収支（回収率）は次のように計算した：

30

$$P_{app} = (dC_r / dt) \times V_r / (A \times C_E)$$

$$\text{物質収支} = 100 \times ((V_r \times C_r^{final}) + (V_d \times C_d^{final})) / (V_d \times C_E)$$

$$\text{排出比} = P_{app} (B - A) / P_{app} (A - B)$$

ここで、

dC_r / dt は、μM s⁻¹ の単位での時間に対する受取側区画内の累積濃度であり、

V_r は、cm³ 単位での受取側区画の体積であり

V_d は、cm³ 単位での供給側区画の体積であり、

A は、インサートの面積であり（96 ウェルのインサートの場合は 0.143 cm²）

40

C_E は、投与溶液の推定実験濃度（時間 = 0）であり、

C_r^{final} は、インキュベーション時間の終了時の受取側の濃度であり

C_d^{final} は、インキュベーション時間の終了時の供給側の濃度である。

【0335】

下記の表 1 に、本発明の化合物のうちのいくつかの活性データを示す。場合によっては、OGA 阻害、MDR1-MDCK 排出比、及びラット肝臓ミクロソームの安定性アッセイを繰り返し、その後のアッセイの最終データが異なる場合は常に、データを以下に与え、アスタリスク（*）で示す。記号「-」は、データが得られないことを示す。

50

【表 3 - 1】

実施例	OGA (S MDR 1 - 400 O MDC K 排 OGA 生化 - GLCN 出比 学 IC ₅₀ AC) IC (B - A / (nM) 50 (μM) A - B) RLM% Q h (%)			
	(nM)	50 (μM)	A - B)	h (%)
1 - 1	< 1	0. 002	4. 8	31
1 - 2	210	0. 035	2. 3 2. 1 *	86
1 - 3	140	0. 038	2. 3 2. 2 *	82
1 - 4	1. 2	0. 006	6. 1	94
1 - 5	1. 6	0. 004	3. 1	93
1. 6	80	0. 037	1. 7	40
1 - 7	> 1000 2000 *	—	—	—
1 - 8	460	> 1. 00 0	2. 3	76
1 - 9	39	0. 032	1. 9	87
1 - 10	28	0. 115	1. 9	76
1 - 11	< 1	0. 003	1. 1 1. 9 *	73
1 - 12	< 1	0. 003 0. 002 *	10. 0 8. 9 *	97 98 *
1 - 13	1. 1	0. 002	2. 4	90
1 - 14	1. 3	0. 005	2. 9	68
1 - 15	< 1	0. 002	2. 2	95
1 - 16	< 1	0. 001	9. 7	50 51 *
1 - 17	< 1	0. 002	12. 0 12. 4 *	88
1 - 18	2. 4	0. 012	11. 7	48
1 - 19	1. 2	— 0. 006 *	3. 2	60
1 - 20	< 1	— 0. 007 *	2. 9 3. 0 *	63

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

1 - 2 1	< 1	0. 0 0 7 0. 0 0 8 *	3. 8	—
1 - 2 2	< 1	0. 0 0 2	2. 8 2. 9 *	4 4 4 8 *
1 - 2 3	< 1	0. 0 0 3	7. 7	3 1
1 - 2 4	< 1	0. 0 0 1	2 1. 9	5 1
1 - 2 5	< 1	< 0. 0 0 1	2 5. 4	4 6
1 - 2 6	< 1	0. 0 0 1	1 0. 1	5 3
1 - 2 7	8 5 0	—	—	—
1 - 2 8	1 6	0. 0 4 7	1. 8	3 3
1 - 2 9	5 8	0. 0 9 7	2. 9	6 3
1 - 3 0	1 5	0. 0 2 1	3. 0	7 3
1 - 3 1	2 9 0 0	> 1. 0 0 0	2. 9	4 0
1 - 3 2	1 4	0. 0 3 2	3. 1	8 3
1 - 3 3	1 7	0. 0 5 1	2. 9	6 5
1 - 3 4	< 1	0. 0 0 2	4. 1	9 0
1 - 3 5	< 1	0. 0 0 2	4. 3	9 2
1 - 3 6	1 7 0 0	—	—	—
1 - 3 7	3 6	0. 0 2 7	2. 4	1 6
1 - 3 8	2 5 0	> 1. 0 0 0	3. 9	3 2
1 - 3 9	5 5	0. 0 3 0	4. 5	5 7
1 - 4 0	7 2 0	> 1. 0 0 0	5. 3	2 0
1 - 4 1	2 4	0. 0 2 9	4. 3	8 0
1 - 4 2	3 9	0. 0 8 1	3. 9	6 1
1 - 4 3	< 1	0. 0 0 1	6. 9	8 1
1 - 4 4	< 1	0. 0 0 2	9. 3	8 8
1 - 4 5	4 7	0. 9 6 6	1. 7	6 1
1 - 4 6	1	0. 0 3 8	3. 2	5 5
1 - 4 7	< 1	0. 0 0 1	1. 5	7 6
1 - 4 8	1 5 0	0. 8 2 1	2 4. 1	5 7
1 - 4 9	< 1	0. 0 1 0	1 8. 9	3 4
1 - 5 0	< 1	0. 0 0 1	2 2. 4	4 7
1 - 5 1	2	0. 0 2 4	2 3. 3	5 1

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

1 - 5 2	3 3	0. 0 5 5	1 2. 9	7 6
1 - 5 3	1 7 0 0	> 1. 0 0 0	2 1. 8	2 6
1 - 5 4	1 1	0. 0 7 0	2 5. 4	7 8
1 - 5 5	1. 1	0. 0 1 3	1 9. 0	8 5
1 - 5 6	< 1	—	2 1. 8	9 1
1 - 5 7	< 1	0. 0 0 3	2 6. 4	9 3
1 - 5 8	5 2 0	> 1. 0 0 0	2 8. 5	1 6
1 - 5 9	1. 9	0. 0 0 8	2 2. 2	5 5
1 - 6 0	< 1	0. 0 0 1	2 1. 3	5 6
1 - 6 1	7	0. 0 3 9	4 5. 2	3 1
1 - 6 2	2 6	0. 0 8 9	6 5. 0	3 2
1 - 6 3	4 2 0	> 1. 0 0 0	4 5. 3	1 6
1 - 6 4	2 3	0. 0 3 1	3 5. 3	6 7
1 - 6 5	2. 1	0. 0 1 8	1 7. 0	8 5
1 - 6 6	< 1	0. 0 0 4	3 7. 9	8 2
1 - 6 7	< 1	0. 0 0 3	4. 9	9 0
1 - 6 8	< 1	0. 0 0 2	2 8. 6	3 4
1 - 6 9	< 1	0. 0 0 3	6. 1	5 9
1 - 7 0	< 1	0. 0 0 5	1 9. 7	1 6
1 - 7 1	1. 7	0. 0 1 6	3. 5	7 6
1 - 7 2	7. 2	0. 0 0 8	5 5. 1	6 4
1 - 7 3	< 1	0. 0 0 3	2. 9	5 7
1 - 7 4	6. 4	0. 0 1 3	5 0. 7	9 4
1 - 7 5	< 1	0. 0 0 2	6. 7	5 8
1 - 7 6	2. 6	0. 0 2 5	6. 0	6 5
1 - 7 7	< 1	0. 0 1 0		5 8
1 - 7 8	2. 4	0. 0 0 6	4. 1	4 7
1 - 7 9	1 1	0. 0 4 1	3. 6	4 1
1 - 8 0	1. 2	< 0. 0 0 1	1 8. 1	6 5
1 - 8 1	8. 4	—	7. 3	7 4
1 - 8 2	< 1	0. 0 0 2	1 6. 7	3 8
1 - 8 3	< 1	0. 0 0 1	3 8. 6	1 6
1 - 8 4	< 1	0. 0 0 1	2 0. 5	4 8
1 - 8 5	< 1	0. 0 0 2	3. 8	6 0
1 - 8 6	< 1	< 0. 0 0 1	1 1. 2	2 6

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

1 - 8 7	< 1	< 0 . 0 0 1	1 . 8	8 1
1 - 8 8	< 1	0 . 0 0 1	4 . 7	9 8
1 - 8 9	< 1	< 0 . 0 0 1	1 9 . 7	6 6
1 - 9 0	< 1	< 0 . 0 0 1	1 . 1	8 8
1 - 9 1	< 1	< 0 . 0 0 1	9 . 9	8 1
1 - 9 2	< 1	0 . 0 0 1	1 0 . 0	5 4
1 - 9 3	< 1	0 . 0 0 2	1 4 . 3	4 2
1 - 9 4	< 1	0 . 0 0 2	1 . 8	9 1
1 - 9 5	< 1	0 . 0 0 1	3 . 6	7 2
1 - 9 6	< 1	0 . 0 0 1	1 . 2	8 6
1 - 9 7	< 1	0 . 0 0 3	3 . 7	5 2
1 - 9 8	< 1	0 . 0 0 1	2 . 1	9 3
1 - 9 9	< 1	0 . 0 0 1	2 . 2	9 5
1 - 1 0 0	< 1	0 . 0 0 1	4 . 4	5 6
1 - 1 0 1	< 1	0 . 0 0 3	1 . 5	8 8
1 - 1 0 2	< 1	0 . 0 0 2	1 . 2	8 2
1 - 1 0 3	< 1	0 . 0 0 3	1 5 . 9	4 5
1 - 1 0 4	< 1	0 . 0 0 2	1 6 . 0	3 0
1 - 1 0 5	< 1	0 . 0 0 2	2 . 4	7 4
1 - 1 0 6	2 . 4	—	4 . 6	8 6
1 - 1 0 7	1 . 7	—	1 7 . 2	5 8
1 - 1 0 8	< 1	0 . 0 0 2	3 . 4	7 9
1 - 1 0 9	< 1	0 . 0 0 8	1 2 . 7	1 6
1 - 1 1 0	< 1	0 . 0 0 1	3 4 . 4	3 9
1 - 1 1 1	< 1	0 . 0 0 1	1 9 . 5	3 0
1 - 1 1 2	< 1	0 . 0 0 1	5 . 3	4 5
1 - 1 1 3	2 . 1	0 . 0 0 5	2 . 1	6 1
1 - 1 1 4	< 1	0 . 0 0 2	1 . 9	6 9
1 - 1 1 5	< 1	0 . 0 0 2	4 . 7	5 4
1 - 1 1 6	< 1	0 . 0 0 1	1 9 . 6	5 5
1 - 1 1 7	< 1	—	1 . 4	9 3
1 - 1 1 8	< 1	0 . 0 0 1	3 . 5	8 5
1 - 1 1 9	1 . 3	0 . 0 1 9	6 . 3	5 0
1 - 1 2 0	< 1	0 . 0 0 2	1 0 . 3	6 4
1 - 1 2 1	< 1	0 . 0 0 3	3 . 4	7 7
1 - 1 2 2	< 1	0 . 0 0 3	2 . 1	3 2

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

1 - 1 2 3	1. 1	0. 0 0 5	5. 7	5 5
1 - 1 2 4	< 1	0. 0 0 3	1 1. 2	1 6
1 - 1 2 5	1. 4	—	1. 0	5 4
1 - 1 2 6	< 1	0. 0 0 2	3. 8	4 8
1 - 1 2 7	1. 9	0. 0 0 8	3. 1	6 2
1 - 1 2 8	< 1	0. 0 0 1	2 6. 3	4 8
1 - 1 2 9	< 1	0. 0 0 1	2 5. 5	6 5
1 - 1 3 0	< 1	0. 0 0 3	3 0. 3	3 7
1 - 1 3 1	< 1	0. 0 0 1	1 7. 8	5 8
1 - 1 3 2	< 1	0. 0 0 2	1 9. 7	7 6
1 - 1 3 3	< 1	0. 0 0 1	2 3. 6	4 3
1 - 1 3 4	< 1	0. 0 0 1	5 3. 4	7 0
1 - 1 3 5	< 1	0. 0 0 1	7 6. 5	3 6
1 - 1 3 6	< 1	0. 0 0 2	3 2. 0	2 4
1 - 1 3 7	< 1	0. 0 0 2	1 5 4. 8	4 1
1 - 1 3 8	< 1	0. 0 2 8	2. 6	8 7
1 - 1 4 0	< 1	0. 0 0 4	8. 4	4 3
1 - 1 4 1	1. 0	0. 0 0 7	2 7. 1	5 3
1 - 1 4 2	< 1	0. 0 0 2	8. 3	5 9
1 - 1 4 3	< 1	0. 0 0 4	2 5. 6	7 5
1 - 1 4 4	< 1	—	—	—
1 - 1 4 5	< 1	—	—	—
1 - 1 4 6	< 1	—	—	—
1 - 1 4 7	< 1	—	—	—
1 - 1 5 3	< 1	0. 0 0 1	2. 3	3 9
1 - 1 5 4	< 1	0. 0 0 2	4. 3	2 7
1 - 1 5 5	< 1	0. 0 0 2	2. 8	3 7
1 - 1 5 6	< 1	0. 0 0 2	5. 2	3 5
1 - 1 5 7	< 1	0. 0 0 3	2. 6	3 5
1 - 1 5 8	< 1	0. 0 0 3	5. 2	2 9
1 - 1 5 9	< 1	0. 0 0 1	2. 6	—
1 - 1 6 0	< 1	0. 0 0 3	4. 6	2 9
1 - 1 6 1	< 1	0. 0 0 4	3. 4	3 7
1 - 1 6 2	< 1	0. 0 1 9	6. 2	3 5
1 - 1 6 3	< 1	0. 0 0 4	5. 9	3 0
1 - 1 6 4	9. 7	0. 0 3 5	3. 8	4 9
1 - 1 6 5	< 1	0. 0 0 2	3. 4	3 7
1 - 1 6 6	1 3	0. 0 1 1	3. 0	7 1

10

20

30

40

【0 3 3 6】

本開示の多くの実施形態を記載してきたが、基本的な実施例を変更して、本開示の化合物及び方法を用いる他の実施形態をもたらしてもよいことは明らかである。従って、本開示の範囲は、例として示してきた具体的な実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されることになることは明らかであろう。

【0 3 3 7】

本出願の全体を通じて引用されているすべての参照（参照文献、発行済み特許、公開済み特許出願、及び同時係属特許出願を含む）の内容は、参照することにより、全体として本明細書に明示的に組み込まれる。別段の定義のない限り、本明細書で使用されているす

50

すべての技術用語及び科学用語には、当業者に一般的に知られている意味が付与される。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/513	(2006.01)	A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

(72)発明者 ジェナング, ネイサン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ガッキアン, ケビン・エム

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ベッセルズ, ジェフリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ジャーン, レイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ジアナタッショ, ライアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 リン, エドワード・イン・シアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 シン, ジリ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

審査官 小森 潔

(56)参考文献 国際公開第2018/109202 (WO, A1)

国際公開第2018/140299 (WO, A1)

特表2016-517411 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY (STN)